

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1938-1939 — N° 95

Sur l'Autoagglutination des Hématies

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 19 Mai 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joannès DESPERT

Docteur en Pharmacie

Diplômé de Microbiologie

Né le 13 Mai 1912, à SAINT-ÉTIENNE (Loire)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1939

SUR L'AUTOAGGLUTINATION DES HEMATIES

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1938-1939 — N° 95

Sur l'Autoagglutination des Hématies

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 19 Mai 1939

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joannès DESPERT

Docteur en Pharmacie

Diplômé de Microbiologie

Né le 13 Mai 1912, à SAINT-ÉTIENNE (Loire)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1939

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN.
PAVIOT, NICOLAS, VILLARD., NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET. CLUZEL

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales		SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements	}	PATEL.
Clinique ophtalmologique		BERARD.
Cliniques dermatologique et syphiligraphique		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique ..		BONNET.
Clinique médicale infantile		FAVRE.
Clinique gynécologique		LEPINE (J.).
Clinique Oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAN.
Clinique urologique		COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose		CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses		TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		COURMONT.
Chimie biologique et médicale		J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie		PONTHUS.
Matière médicale et Botanique		FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		MOREL.
Anatomie		MANCEAU.
Histologie		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique		HERMANN.
Anatomie pathologique		CORDIER.
Chirurgie opératoire		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie		J.-F. MARTIN.
Médecine légale		SANTY.
Hygiène		ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie		ETIENNE MARTIN.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		ROCHAIX.
		LEULIER.
		PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL.

AGREGES

MM. GABRIELLE DECHAUME BERNHEIM POLLOSSON CHAMRON EPARVIER	MM. GUILLEMINET MORENAS REVOL ENSELME SEDALLIAN CREYSEL	MM. DE ROUGEMONT P. RAVAUULT PIGEAUD CROIZAT JOSSERAND DELORE	MM. MORIN BERTRAND CLAVEL LEVRAU
--	---	---	--

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ROCHAIX, *président* ; BERNHEIM, *assesseur* ;
MORÉNAS et SÉDALLIAN.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PERE ET A MA MERE

Qu'ils trouvent ici, avec l'assurance de notre profonde affection, une récompense pour leur vie consacrée tout entière à notre avenir.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHAIX

Il a déjà été notre juge pour notre thèse de Doctorat en Pharmacie, il a accepté de présider, à nouveau, le jury de notre thèse de médecine; qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERNHEIM

Il a bien voulu s'intéresser à notre travail en acceptant d'être notre juge; nous le prions d'agréer nos sincères remerciements.

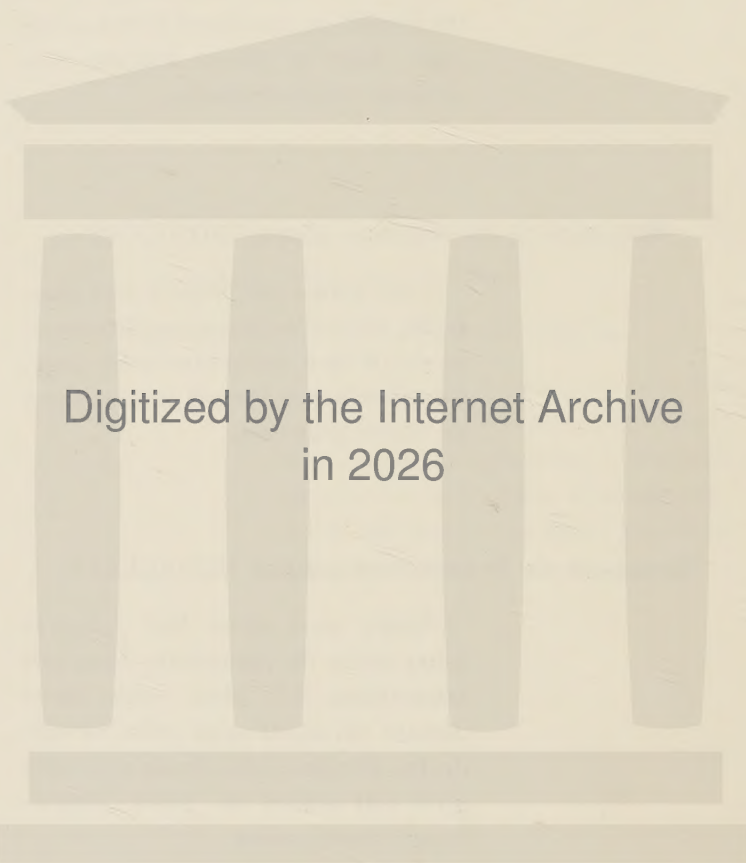
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MORENAS

Nous avons pu, grâce à son amabilité, travailler dans son laboratoire et il a bien voulu être notre juge; que ce modeste travail soit un signe de notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEDALLIAN

Après nous avoir fait préparer notre thèse de pharmacie dans son laboratoire, il a bien voulu nous donner un sujet pour celle de médecine et nous aider de ses conseils; qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE LYON ET DE ST-ETIENNE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SUR L'AUTOAGGLUTINATION DES HEMATIES

INTRODUCTION

Dans un certain nombre de maladies (Ictère congénital acquis, kala-azar, paludisme, trypanosomiase, cirrhose, etc...), les hématologistes sont parfois surpris, au moment de pratiquer une numération globulaire, de voir les hématies se prendre en grumeaux dans la pipette, rendant ainsi leur étude impossible.

Ce phénomène, extrêmement rare, tout au moins dans nos régions, puisque aucun auteur dit l'avoir rencontré plus de deux ou trois fois dans son existence, semble plus fréquent dans les régions de l'Afrique centrale envahies par la Trypanosomiase.

Nous avons voulu, dans cet ouvrage, en étudier les causes et les conditions d'apparition, tâcher de relier entre elles les diverses affections qui le produisent, voir s'il répond à une modification chimique du plasma.

Nous avons aussi essayé d'établir l'existence et la localisation dans les protéines du plasma, des auto-agglutinines dont l'existence est encore niée par quelques auteurs comme : Minot, Fischlein et Sellard.

pris en amas dans le liquide de dilution. Il considère ce phénomène comme particulier à la cirrhose du foie. Obermaier confirme cette opinion dans un cas de la même maladie.

Landsteiner, en 1903, note à nouveau l'autoagglutination dans le sang des chevaux et d'autres animaux. Il trouve que l'agglutinine est fixée aux cellules à basse température; que si le refroidissement agglutine les globules rouges, ceux-ci, lavés, se séparent dans une solution chaude. Il dit que le froid exerce une influence favorisante sur les isoagglutinines et que celles-ci peuvent être libérées par chauffage. Il isole les auto de même que les hétéroagglutinines dans les globulines du sérum.

Hektoen, en 1906, signale qu'il a observé l'autoagglutination et l'autophagocytose dans le sang de deux individus et, dans un article postérieur, dit que les autoagglutinines sont très rarement, si même la chose est possible, isolables « in vitro ».

Rous a produit une autoagglutination dans le sang des lapins et Ottenberg et Thaleimer en annoncent la découverte chez le chat.

Widal la signale dans de nombreux cas d'ictère hémolytique acquis, il la considère comme ayant une valeur pathognomonique et Chalier, dans sa thèse, en 1909, confirme cette hypothèse, en rapportant quatre nouveaux cas de cette maladie qui la présentent tous.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS

Nous allons essayer de grouper les observations d'autoagglutination que nous avons recueillies, suivant la maladie au cours de laquelle ce phénomène est apparu. Nous en avons retranché les conclusions de chaque auteur ; et, dans un autre chapitre, nous avons reproduit les considérations les plus intéressantes et essayé d'en dégager des notions générales. Nous avons de même groupé toutes les analyses chimiques du plasma, pour voir si elles présentaient des modifications constantes que l'on pourrait relier au phénomène d'autoagglutination.

I. — Ictères Hémolytiques acquis

C'est dans cette maladie que l'on trouve le plus de cas d'autoagglutination dans nos régions ; on peut même dire que ce phénomène en constitue un des symptômes.

OBSERVATION I (1)

Malade de 36 ans, envoyée dans le service du docteur Gravier, de Lyon, pour anémie.

(1) Cette observation, qui appartient aux Docteurs GRAVIER et SANTY, nous a été obligeamment confiée.

A.H. : mère de teint très jaune.

A.P. : 2 enfants, 12 et 15 ans, la plus jeune est anémique et a le teint jaune.

Age : 30 ans. A été soignée pour règles peu abondantes et claires; de plus, la malade avait grossi anormalement; à cette époque, elle avait aussi des douleurs abdominales mal localisées : pesanteurs gastriques, mais transit abdominal normal. Depuis l'âge de onze ans, gros vomissements bilieux.

Début insidieux de l'affection, il y a 3 semaines, la malade voit, peu à peu, survenir un ictère; de plus, est asthénique et fatiguée au niveau des membres inférieurs et a des sensations douloureuses aux articulations des doigts, ainsi que dans la région précordiale. Elle présente aussi de la dyspnée d'effort. Elle ne peut préciser la date de l'apparition de son anémie, car elle a toujours été très pâle. Elle n'a jamais de décoloration des matières, seulement les urines un peu foncées deux ou trois jours. Elle n'a pas présenté de prurit ni de bradycardie.

Un examen de sang, il y a quinze jours, a montré : globules rouges : 1.260.000 avec valeur globulaire 1,15; globules blancs : 9.800.

Déformation des hématies, — anisocytose, poïkilocytose — quelques éléments anormaux : hématies nucléées ; Weber, dans les selles, négatif.

Signes fonctionnels dus à l'anémie : bourdonnements d'oreilles, céphalées. L'appétit est revenu.

Cœur, T. A. : 11/2. Les bruits sont très rapides, petit souffle anorganique dans la région méso-cardiaque, bruit claquement.

Abdomen : rate dure débordant, de deux travers de doigt, les fausses côtes. Le foie est également perçu.

Par ailleurs, rien à signaler, sauf règles irrégulières.

Il s'agit d'un syndrome de Biermer que l'on met aux extraits hépatiques et aux transfusions.

Une transfusion de 120 cc. donne à la malade une légère poussée thermique et un vomissement bilieux noir.

EXAMEN OCULAIRE. — Fond d'œil : œil droit, nombreuses hémorragies, soit rétinienues, soit pupillaires, en flamme, soit disséminées. Veines volumineuses, écrasées en certains points au croisement des artères. Quelques exsudats. Œil gauche: mêmes hémorragies avec, en plus, exsudats périmaculaires importants.

La veine temporale supérieure est, en certains points, noyée dans les hémorragies et est écrasée, par l'artère au voisinage de la papille; son aspect, un peu boudiné, rappelle celui d'une thrombose veineuse.

Depuis sa dernière transfusion, il y a 6 mois, la malade a vomi 3 fois; la température se maintient à 38°, elle ne mange presque rien; on lui fait du fer intraveineux.

On pratique alors un examen du sang:

Globules rouges,	868.000
Globules blancs,	11.000

Formule leucocytaire:

Polyneutrophile,	74 %
Eosinophile,	1 %
Monocyte,	10 %
Lymphocyte	15 %

On fait alors une transfusion intramusculaire de 80 cc. et une épreuve de résistance globulaire qui donne un début d'hémolyse à 5,6 au lieu de 4,6 normal. Autoagglutination positive.

Dans les urines, traces de pigments biliaires. Quinze jours après, une nouvelle numération donne:

Globules rouges,	1.140.000
Globules blancs,	6.000
Polyneutrophile,	70 %
Polyéosinophile,	2 %

Polybasophile,	1 %
Grand mononucléaire	7 %
Moyen mononucléaire,	5 %
Lymphocyte,	15 %

On a continué le fer intraveineux et l'hépatrol intramusculaire le soir, le Campolon le matin.

Au point de vue clinique, pas d'impression nette d'amélioration; on trouve un souffle oculaire et cervical.

L'arrêt des injections de fer amène la baisse de la température au-dessous de 39.

Van den Berg négatif direct=indirect 3,2.

La ponction du sternum a permis de noter une réaction érythroblastique énorme alors que dans le sang les érythroblastes sont des plus rares. On a déduit, d'après les épreuves d'hémolyse, l'autoagglutination et le Van den Berg négatif direct et à 3,2 indirect, qu'il s'agissait d'un ictère hémolytique. On décide de tenter une splénectomie et la malade passe chez le Professeur Santy.

Opération : La rate est trouvée très volumineuse, beaucoup plus qu'elle ne semblait cliniquement, la splénectomie est facile, rate libre et mobile, le foie est perçu, son aspect est normal.

Le 2^e jour, la malade fait une poussée thermique à 40° avec submatité à la base gauche et râles fins, la température reste élevée, vers 39-40°, malgré l'oxygénation continue et le sérum glucosé intraveineux.

Une radiographie au lit montre un foyer congestif de la base gauche.

La malade meurt le 8^e jour après l'intervention.

OBSERVATION II (AUBERTIN)

Homme de 66 ans, amené d'urgence le 13 novembre 1927, pour épistaxis durant 36 heures et n'ayant cédé à aucun tamponnement; malade très obnubilé. Avait été

soigné, il y a six ans, pour troubles cardiaques, n'avait, à ce moment, pas de splénomégalie. Il y a six semaines, sa femme l'avait fait examiner parce qu'affaibli et d'un caractère assombri. A cet examen, la rate fut trouvée augmentée de volume. Le 12 novembre: épistaxis avec splénomégalie et, de plus, léger subictère conjonctival. Le 14 novembre, malade prostré, affaibli, amaigri, pâle et très subictérique; quelques taches rubis sur le thorax et l'abdomen et semis purpurique discret, épistaxis arrêté.

Splénomégalie notable, rate très dure, indolore, pôle inférieur au niveau de l'ombilic, bord antérieur deux travers de doigt de la ligne médiane.

Foie un peu gros : déborde de deux travers de doigt le rebord costal; pas de ganglions pulmonaires, cœur normal, pouls: 90; T.A.: 12/8, température normale.

Urine rare, teinte acajou, pas d'albumine, réaction Gemelin négative; le dosage donne : urée: 21 gr., ClNa : 0 gr. 93 par litre. Pas de glucose, pas d'albumine, pas de sang, pas de pigments biliaires par la réaction de Grimbert; urobiline très forte, réaction au scatol très forte, réaction de l'indoxyl très faible.

Les dosages faits dans le sérum sanguin donnent :

urée :	1 gr. 06
chlorure :	6 gr. 80
cholestérine :	0,25

C'est alors que, pratiquant un examen complet du sang, nous constatons de gros troubles de la coagulation et que nous apercevons de l'autoagglutination spontanée des globules rouges dans la pipette, qui rend impossible toute numération.

Le lendemain, le malade est plus somnolent, au teint ictérique plus prononcé. Au niveau des ponctions, il présente des taches ecchymotiques et le signe du lacet est

Le 16, selle diarrhéique noirâtre; le 17, la somnolence positif.

s'accroît ; nouvelle hémorragie intestinale plus abondante, le malade meurt peu après. Pas d'autopsie.

Examen hématologique. — Temps de saignement très prolongé : 22 minutes au lieu de 3'. La coagulation est très retardée. Elle débute à la 36^e minute et ne se termine qu'à la 56^e ; elle est du type plasmatique avec sédimentation des hématies. La coagulation terminée, on peut retourner le tube et les hématies sédimentées sont complètement immobilisées. Ce phénomène est si parfait que la limite supérieure est tout à fait horizontale. Les hématies occupaient environ le tiers de la hauteur totale ; ce culot rouge était surmonté d'un caillot ambré, sans teinte rosée.

Le lendemain et le surlendemain, aucune modification des tubes. Nous n'avons pas observé de rétraction du caillot et, pour les recherches sérologiques, nous avons été obligé de décoller artificiellement les bords du caillot. Viscosité du sang citraté : 2,3. Les hématies passent par grumeaux dans le tube capillaire, en donnant un aspect en chapelet. La numération des globules rouges est impossible avec le liquide de Marciano, avec une solution de chlorure de sodium à 7 ‰ et avec une solution de sérum humain frais, du groupe IV, quelle que soit la dilution : aspect identique. Déjà, dans la pipette, on voit, à l'œil nu, les grumeaux ; à l'hématimètre, amas de tailles variées allant de quelques globules rouges à plusieurs centaines ; les globules blancs semblent inaltérés et ne sont jamais agglutinés. Il semble y avoir très peu de plaquettes. C'est dans le liquide de Marciano et de Hayem que l'agglutination est la plus marquée ; dans le sérum à 7 ‰, elle est encore très nette, mais est un peu moins visible dans le sérum humain.

La numération des leucocytes donne 5.400 globules blancs, mais probablement beaucoup sont englobés dans les hématies et il semble y avoir une nette leucocytose.

Formule leucocytaire :

Hémoglobine:	50 %
Polynucléaires :	
neutrophiles:	44,5 %
eosinophiles :	1,75 %
basophiles :	1,25 %
Monocytes :	30,50 %
Lymphocytes:	7,75 %
Grands mononucléaires :	8,25 %
Leucocytes en histolyse:	4,75 %
Normoblastes :	0,50 %
Plaquettes très rares.	

Hématies granuleuses en proportion plus élevées qu'à l'état normal, mais ne dépassant pas 10 %.

La résistance globulaire est sensiblement normale.

Les hématies lavées restent agglutinées en amas au fond du tube.

Le serum du malade, mis en présence de ses hématies lavées, les agglutine instantanément et avec une très grande intensité.

Action du sérum du malade sur les hématies des différents groupes :

Sérum du malade	Pur	1/2	1/4	1/10
Hématies du groupe				sédimen-
I	+++	+++	sédimen- tation	tation très légère
II	++	+	sédimen- tation	+
III	+++	+++	++	sédimen-
IV	++	++	+	tation

Recherches des hémolysines: négatives.

Epreuve de Donath-Landsteiner: négative avec les hématies du malade et avec celles des quatre groupes sanguins, après séjour à la glacière.

Épreuve de Kolmer: cette épreuve de l'hémolyse sur les hématies des différents groupes et du malade a été faite un peu tardivement (quatre jours après la récolte du sérum du malade). Elle a donné les résultats suivants: aucune hémolyse avec les hématies I, II, IV. Légère hémolyse avec celles du groupe III et avec celles du malade.

Le malade était atteint d'une splénomégalie avec ictère et syndrome hémorragique dont nous allons discuter l'étiologie.

Nous pensons que l'on peut poser le diagnostic de splénomégalie avec ictère hémolytique, car la splénomégalie est la première en date. L'ictère était peu prononcé, sans décoloration des matières et acholurique.

Il existait de l'anémie appréciable seulement à l'hémoglobininimètre et une augmentation des hématies granuleuses. Etant donné qu'il se joignait à ces phénomènes une auto-agglutination des hématies très importante, nous croyons hémolytique, cet ictère splénomégalique; il s'agit naturellement de la forme acquise de l'ictère hémolytique.

On avait associé les signes de l'hémophilie et de l'hémogénie.

Ce qui est remarquable, c'est l'intensité extrême du pouvoir agglutinant du sérum du malade qui contient une autoagglutinine agissant encore à une dilution de 1/300 ; de plus, il contenait des isoagglutinines pour les hématies humaines des quatre groupes, de sorte, qu'avec ces hématies, l'agglutination était immédiate macroscopiquement et microscopiquement, qu'elle soit recherchée sur lame ou dans des tubes à hémolyse, à différentes dilutions. Il résulte de ce fait qu'il était impossible de déterminer à quel groupe sanguin appartenait le malade.

Widal Abrami et Brulé, puis ce dernier, dans sa thèse, notent de nombreux cas d'ictère hémolytique avec grande autoagglutination des hématies, sans signaler de nouveaux faits dignes d'être rapportés. Il faut toutefois signaler que ces auteurs déclarent ce phénomène presque constant dans l'ictère hémolytique acquis ; ils ne rapportent qu'un seul cas chez un malade qui, avant cette maladie, était atteint d'anémie grave.

II. — Cirrhoses.

Nous allons présenter maintenant les cas où le phénomène d'autoagglutination a été observé chez des individus atteints d'affection hépatique et principalement de cirrhose.

OBSERVATION III (BRULÉ)

V... Jules, âgé de 42 ans, entre à l'hôpital pour hépatomégalie et ictère.

A l'entrée, c'est un malade amaigri et jaune, se plaignant d'épistaxis fréquent. L'ictère est léger, quoique généralisé, les urines foncées contiennent de la bilirubine, de l'urobiline et des sels biliaires. Les selles sont un peu décolorées.

L'abdomen est augmenté de volume et déformé dans son étage supérieur. Le foie est volumineux, très dur et peu mobile. Son bord supérieur répond au cinquième espace intercostal ; son bord inférieur descend sur la ligne axillaire antérieure droite, jusqu'à trois centimètres de la crête iliaque ; l'organe mesure, à ce niveau,

22 centimètres de hauteur. Il se dirige ensuite obliquement à gauche et sur la ligne médiane, il descend à 14 centimètres au-dessous de la base de l'appendice xyphoïde, puis il coupe la verticale mamelonnaire gauche à 4 centimètres au-dessous des fausses côtes et va se confondre avec les limites de la rate. Ce bord inférieur est tranchant. De plus, il présente, dans la région vésiculaire, une incisure aiguë, à sommet supérieur. On ne palpe pas la vésicule à ce niveau. Le foie est irrégulier, bosselé; à droite, en particulier, on y trouve une grosse tuméfaction de même consistance que le reste du parenchyme et c'est elle qui soulève la paroi abdominale.

La rate semble percutable sur au moins un travers de main, on la palpe un peu au-dessous des fausses côtes.

Il n'y a pas d'ascite, mais une légère circulation collatérale sus et sous-ombilicale.

L'examen complet du malade fournit en outre les renseignements ci-dessous:

Les réflexes achiliens et rotuliens sont abolis, le réflexe photomoteur est conservé.

Il existe un souffle systolique de la base avec clangor du deuxième bruit; la pression au Vaquez est de 9.5/6. Le Bordet-Wassermann est négatif dans le sang.

Enfin, au niveau des deux bases, s'étendent des râles sous-crépitaux, l'expectoration muco-purulente ne renferme pas de bacilles de Koch. Il n'existe, par ailleurs, ni douleur à la pression des masses musculaires, ni tremblement des doigts, ni rêves professionnels et le malade n'avoue pas d'excès alcooliques.

Par l'interrogatoire, on apprend que cette hépatomégalie remonte à cinq ans. Elle a été constatée dans le service du Professeur Carnot, en même temps qu'une splénomégalie à la suite de douleurs dans le flanc droit qui avaient accompagné un ictère passager. On avait

noté également, à cette époque, les signes neurologiques que nous avons retrouvés, ainsi qu'une perforation de la cloison nasale en évolution. On a alors pratiqué une numération qui a donné les résultats ci-dessous :

Globules rouges : 5.060.000

Globules blancs : 22.000

Le Bordet-Wassermann, négatif dans le sang, est partiellement positif dans le liquide céphalo-rachidien. La réaction de Casoni est négative. L'urée sanguine est à 0,27 gr.; on institue un traitement au Quimby et cyanure, qui ne semble pas avoir donné de résultats appréciables.

Après trois mois d'observation, on décide une intervention exploratrice qui montre un foie d'aspect cirrhotique. Un fragment prélevé et examiné au microscope permet de voir des nodules et des traînées d'apparence lymphoïde occupant presque tous les espaces-portes. Ce sont des éléments mononucléés avec une mince bordure protoplasmique, ayant l'apparence de mononucléaires moyens. En outre, on voit quelques cellules éosinophiles et quelques macrophages à granulations pigmentaires. Ces nodules refoulent le parenchyme hépatique, sans réaction scléreuse de voisinage. En dehors de ces nodules, le foie est normal, sans dégénérescence graisseuse, ni sclérose.

Le malade est revenu quelques mois plus tard. Le foie mesure 22 cm. Il existe, à ce moment, une anémie à 2.890.000 globules rouges avec 12.100 globules blancs. Un traitement spécifique, dont nous ne connaissons pas la nature, aurait amené une légère amélioration.

Depuis lors, la santé est précaire; le malade ne peut pendant travailler. L'ictère a persisté d'une façon quasi constante sans jamais être intense; il disparaissait parfois presque complètement.

Depuis quelques mois, l'état s'aggrave, les digestions

pénibles, l'hypocondre droit est le siège constant d'une pesanteur douloureuse. Le malade est toujours fatigué et somnolent, saigne souvent du nez, tousse, crache, depuis le milieu de 1932.

Parmi ses antécédents, on trouve, en 1913, au Maroc, un syndrome dysentérique ayant duré trois mois et sans lendemain et, en 1914, après retour en France, des accès fébriles, étiquetés paludisme, mais sans preuve hématologique.

Les examens de laboratoire nous ont montré d'emblée l'existence d'une autoagglutination des hématies qui se produit dès que le sang est sorti de l'organisme et quel que soit le milieu dans lequel il est recueilli.

Etude du sang total:

L'agglutination se produit instantanément et jusqu'à une dilution de 1/200.

Au microscope, amas variant de 3 à 4 jusqu'à 8 à 10 hématies. En écrasant ces amas sous la lamelle, ils se dissocient, mais se reforment dès que la cause mécanique a disparue. Ils sont détruits par la chaleur, ordinairement entre 34° et 40°; un seul jour, il a fallu élever la température à 55°.

Le phénomène est réversible par refroidissement, même après chauffage à 55° l'agglutination réapparaît entre 7° et 15°, bien au-dessous du point auquel elle a disparu.

La numération globulaire, pratiquée à 37°, a donné:

Globules rouges	2.870.000
Globules blancs:	11.160
Plaquettes:	495.180

Formule leucocytaire:

Polynucléaires :	81 %
Eosinophiles :	0 %
Lymphocytes:	11 %
Mononucléaires moyens:	5 %
Formes de transition:	3 %

Résistance globulaire recherchée seulement sur le sang total: l'hémolyse débute à 5,6 et est totale à 3,6 ‰ de chlorure de sodium.

Temps de saignement: 4 minutes; temps de coagulation: 17 minutes. Le phénomène du lacet est négatif.

Nous n'avons jamais trouvé d'iso et d'autohémolysines, ni observé l'agglutination des plaquettes.

Il semble s'agir d'un malade devant être classé dans les cirrhoses hypertrophiques et, malgré l'existence de syphilis, nous ne pensons pas à de la syphilis hépatique.

OBSERVATION IV (DEBENEDETTI)

C'est un malade que nous crûmes devoir classer, pendant sa vie, parmi les ictères hémolytiques, mais qui, d'après les résultats de l'autopsie, semble rentrer dans une catégorie à part sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir.

Le malade, un homme de 33 ans, avec des antécédents familiaux et personnels sans importance, raconte comme suit l'histoire de sa maladie:

Pendant l'été de 1917, il contracte dans les tranchées une affection intestinale à type dysentérique de laquelle il se serait vite remis. La même année, prisonnier en Allemagne, il y séjourne pendant treize mois dans de très mauvaises conditions hygiéniques. Rapatrié, il eut la grippe, qui guérit sans complications et il bénéficia ensuite d'une bonne santé pendant un à deux ans. A cette époque débutèrent les accès de forte fièvre précédés de frissons; les accès survenaient entre vingt et soixante jours d'intervalle, tous plus fréquents dans les saisons chaudes.

Au cours du printemps 1926, le malade s'affaiblit, est fatigué, maigri, la peau prend une coloration jaune sale,

les urines deviennent fortement ictériques, il accuse une sensation pénible de lourdeur dans tout l'abdomen, avec de temps en temps des coliques intestinales et des selles à type muqueux.

Le malade est d'aspect délicat, très asthénique, de coloration ictérique. La rate et le foie hypertrophiés durs et lisses envahissent les hypocondres et la moitié supérieure des flancs, jusqu'au niveau de l'ombilic. Les urines contiennent une quantité notable de pigments biliaires et des traces d'urobiline. Dans le sérum sanguin, la réaction de Van den Berg est directe, avec début prompt et terminaison retardée.

Les selles sont toujours normalement colorées. Les réactions de Bordet-Wassermann et de Meïnicke sont négatives.

L'examen du sang donne les résultats ci-dessous :

Hémoglobine:	33 %
Globules rouges:	2.500.000
Globules blancs:	5.000

Formule leucocytaire:

Polynéutrophiles:	64 %
Polyéosinophiles:	2 %
Polybasophiles:	1 %
Lymphocytes:	24 %
Grands mononucléaires:	4 %
Plasmazellens:	5 %

On rencontre, en même temps, d'assez nombreux microcytes et de très nombreuses hématies granulo-filamenteuses. La résistance globulaire des hématies déplasmatisées était au minimum de 0.56 et au maximum de 0.26.

Pendant la numération des globules rouges, nous avons constaté le phénomène de la grande autoagglutination. Dans ce cas également, l'emploi d'une solution physiologique à 40° empêchait complètement ce phénomène.

Le titre apparent de cette autoagglutination était de 1/180.

Le sérum a pu être libéré de ses autoagglutinines de la façon suivante: on a prélevé le sang à l'aide d'une seringue chauffée, dans deux tubes maintenus au bain-marie, à 37°. Un tube était vide pour contenir le sérum; l'autre contenait des perles de verre pour défibriner. Le sang a été conservé à 37° jusqu'à sédimentation des globules, les hématies ont été ensuite centrifugées, puis lavées. Elles ont été mises en contact avec du sérum à 0°. Après une heure, on centrifuge rapidement et on obtient un sérum qui a perdu tout son pouvoir autoagglutinant et des globules qui, par l'épreuve de Landsteiner, ont cédé, à la solution physiologique, toutes les autoagglutinines dont ils étaient chargés.

Je n'ai point l'intention de discuter ici le diagnostic posé pendant la vie du malade, je ferai seulement remarquer que le diagnostic d'ictère hémolytique s'appuyait principalement sur la résistance globulaire diminuée, la splénomégalie et la présence de globules rouges à substance granulo filamenteuse (Gannsler Seller Nonnenbruch).

D'autre part, la grande augmentation de volume du foie et la présence de pigments biliaires dans les urines pouvait s'appliquer, par une association possible de lithiase biliaire, à l'ictère hémolytique (Meulengracht, Nonnenbruch, W. J. Mayo).

Au cours de son évolution, la maladie a présenté des phases avec ictère plus ou moins intense, des accès fébriles irréguliers et dépérissement continu des forces du malade. La mort survint par pneumonie du lobe supérieur droit, en avril.

Nous donnerons le résumé le plus bref des résultats de l'autopsie:

Pneumonie fibrineuse du lobe supérieur droit, péri-

cardite fibrineuse, péritonite fibrineuse en plaques très étendues.

Foie, 2.600 grammes, lisse, dur, marbré.

Voies biliaires libres.

Rate: 1.800 grammes, de couleur brune violacée, avec des zones de pérисplénite, la pulpe est très réduite, les veines et artères sont libres; l'épiploon est rétracté.

Foie: cirrhose du type commun périportal, nodules d'infiltration lymphocytaire assez peu nombreux; légère infiltration de pigments ferriques. Les canalicules biliaires ne présentent d'altération, ni progressive, ni régressive; pas d'hypertrophie des cellules hépatiques.

Rate: pulpe extrêmement réduite, les corpuscules de Malpighi sont réduits à leur artère centrale, entourée d'une mince rangée d'éléments blancs. Lymphocytes mononucléaires. L'organe tout entier est gorgé de G.B. qui remplissent les sinus et forment, en somme, toute la masse du tissu, soutenus par un reticulum légèrement épaissi, avec légère dégénérescence hyaline.

III. — Anémie.

Nous allons présenter maintenant deux cas de grande autoagglutination observés au cours d'anémie :

OBSERVATION V (RIST)

Il s'agit d'une jeune fille de 18 ans, vue pendant la guerre, en 1916. Sa mère qui dirigeait une organisation de Croix-Rouge, me l'avait amenée parce qu'elle présentait divers symptômes engageant l'idée d'une chlorose : pâleur, palpitation de cœur, léger essoufflement, anoxérie, fatigue, dysménorrhée. Elle avait, en effet, un

teint assez caractéristique et un souffle jugulaire. Je fis un examen de sang et je constatais, dès le mélange dans la pipette, le phénomène de l'autoagglutination, rendant impossible la numération. L'aspect des amas globulaires était cependant très différent de celui que j'ai décrit à propos de ma première recherche.

Les hématies, loin de se confondre en masses visqueuses homogènes et étalées en surface, paraissaient au contraire plutôt rétractées, ratatinées, anguleuses pour ainsi dire. Dans chaque paquet, les éléments conservaient leur individualité et leurs limites, bien qu'ils fussent serrés les uns contre les autres et, pour ainsi dire, comme enchevêtrés.

Je n'ai pu étudier le sang de cette jeune fille à loisir, mais je l'ai néanmoins suivie pendant plusieurs semaines et mes examens répétés ne m'ont jamais permis de faire de numération globulaire à cause de l'autoagglutination des hématies qui persiste sans modification.

Tenant compte des symptômes fonctionnel et généraux et tenant compte aussi d'une diminution assez importante du taux de l'hémoglobine et ne trouvant, d'autre part, aucun signe d'une affection viscérale quelconque, je pensais que, malgré l'impossibilité où je me trouvais de faire la preuve hématologique de mon diagnostic, il s'agissait vraisemblablement d'une chlorose. Je prescrivais donc du fer et le repos. Ce traitement parut donner de bons résultats et les symptômes morbides ne tardèrent pas à s'atténuer et à disparaître; mais les hématies ne cessèrent pas de s'agglutiner.

OBSERVATION VI (COHEN et JONES)

S. G... Homme de 52 ans, de l'hôpital de Liverpool, service du docteur John Owen; marié, un enfant, fem-

me en bonne santé, sans fausse couche; histoire familiale négative; pas de maladie dans les antécédents. Depuis quinze mois, grande faiblesse de tout le corps et surtout des jambes et des pieds. Progressivement, cette fatigue s'accroît, ce qui amène le malade à l'hôpital.

A l'examen, les caractères de l'anémie se trouvent associés à ceux d'un ictère subaigu: teint jaune, pâleur marquée, petit amaigrissement, grande faiblesse avec douleurs dans les articulations, tremblements des membres supérieurs et inférieurs, réflexes exagérés et Babinsky bilatéral.

Les examens du sang à l'examen étaient:

Globules rouges :	2.400.000
Globules blancs :	8.000
Hémoglobine:	44 %
Polynucléaires:	45,5 %
Grands mononucléaires:	1,25 %
Lymphocytes:	50,75 %
Eosinophiles:	1,25 %
Basophiles :	0,5 %
Myélocytes :	0,75 %

Pendant cette recherche, trois normoblastes et quatre mégalo-blastes furent trouvés. Nous avons en somme une anisocytose marquée, avec prédominance de mégalo-cytes, poikilocytose et polychromatophylie. Pas de basophiles ponctués, présence de normoblastes et de mégalo-blastes.

La réaction de Bordet-Wassermann est très positive ; la résistance globulaire est diminuée; le temps de coagulation est normal, le Van den Berg négatif direct, positif indirect. Dans l'urine, il y a un excès d'urobiline; dans les fèces, il n'y a ni parasites, ni sang; le liquide gastrique présente une anachlorhydrie totale avec une faible acidité, pas de sang ni de bile.

L'autoagglutination a été notée pendant l'examen du

sang. Malgré des examens répétés et le changement des solutions de dilution et des appareils, la numération restait impossible.

Afin d'étudier plus longuement ce phénomène, on a retiré du sang, par ponction veineuse. Une partie fut laissée se coaguler et le sérum recueilli; le reste citraté, pour empêcher la coagulation, fut immédiatement centrifugé et les globules rouges lavés avec du sérum physiologique chaud.

Les tables ci-dessous donnent les résultats de l'action des dilutions successives de ce sérum sur ses propres globules et sur ceux d'autres groupes à la température du corps et à celle de la salle.

Globules du groupe	A. — Température : 37°					B. — Température : 12°				
	Dilution du sérum du patient : S. G.					Dilution du sérum du patient : S. G.				
	1/2	1/6	1/18	1/54	1/162	1/2	1/6	1/18	1/54	1/162
I	+++	++	++	+	+	+++	+++	+++	++	++
II	++	++	+	+	+	+++	+++	++	+	+
III	++	++	+	+	+	+++	+++	++	+	—
IV	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	++	+
de : S. G.	—	—	—	—	—	++	+		—	—

+++ = agglutination totale.

++ = agglutination marquée, mais incomplète.

+ = légère agglutination.

— = pas d'agglutination.

Il ressort des études ci-dessus :

1° Le patient appartient au groupe IV et son sérum contient des isoagglutinines pour les groupes I, II et III.

2° Le pouvoir d'agglutination ne réside pas dans les globules rouges, car ceux du patient ne sont pas agglutinés par le sérum d'un membre normal de n'importe quel groupe sanguin.

3° L'autoagglutination ne survient qu'à basse température. Si les tubes contenant du sang sont progressivement refroidis, l'autoagglutination commence à apparaître à une température de 22° à 26°. Si, après refroidissement, ces mêmes tubes sont progressivement réchauffés, l'autoagglutination reste jusqu'à 32° à 34°.

4° Le pouvoir agglutinant de S. G. est pour tous les groupes plus grand à basse qu'à la température du corps. Le pouvoir d'agglutination du sérum de S. G., au froid, est plus grand pour les globules rouges de son groupe, que pour les siens propres.

Il n'y a pas d'autophagocytose, ni d'autohémolysines visibles dans le sang de S. G.

IV. — Affections pulmonaires.

Nous allons voir maintenant quelques cas d'autoagglutination observés au cours d'affections d'origine pulmonaire, en particulier de pneumonies, de broncho-pneumonies et de bronchites chroniques.

OBSERVATION VII

(GRANDPIERRE et VÉRAIN)

Il s'agit d'un jeune ingénieur chimiste qui, dans ses antécédents, a été soigné, en 1932, pour asthénie avec alcalose à 7,58 et mononucléose atteignant 42 %. A ce moment, on avait fait de nombreuses numérations sans difficulté.

Vers le 1^{er} avril 1937, à la suite d'inhalations massives de vapeur d'essence, il présente de la toux puis, après quatre à cinq jours, une fièvre entre 38° et 39°5.

Le 13 avril, se déclare un foyer congestif de la base droite, qui régresse, en une huitaine de jours, mais la température se maintient entre 37°5 et 38°5.

Le 15 avril apparaît, pendant quelques heures, un érythème très intense de la face et de la moitié supérieure du thorax.

Le 23, à 22 heures, le malade se réveille brusquement avec une impression d'imminence de mort ; très pâle, il ne peut s'asseoir, ni remuer la tête sans éprouver de violents vertiges. Il transpire légèrement, mais le pouls est calme, à 85, et la tension artérielle est de 13/8 ; enfin, il présente un intense dermographisme devant persister jusqu'au début d'août.

Le réchauffement passif, le camphre, l'adrénaline « per os » n'empêchent pas la production de trois nouveaux accès, à caractère syncopal, le lendemain, avec grand frisson au cours de l'un d'eux. Le 25 se passe dans un état demi-syncopal, nécessitant la plus stricte immobilité couchée ; le 26, malaise plus violent que les précédents, donnant l'impression subjective de mort prochaine, sans néanmoins de nouveaux signes objectifs. On a alors donné « per os » de l'hyposulfite de sodium et du camphosulfonate de sodium et, en injections intraveineuses, du gluconate de calcium.

Le 27 mai, essai d'une numération globulaire rendue impossible par une autoagglutination intense et immédiate. Ce phénomène est revu à chaque essai, les jours suivants, que l'on opère avec ou sans anticoagulant. Un essai fait avec une goutte de sang additionnée de deux gouttes de sérum physiologique, permet de constater le phénomène d'étirement fusiforme des hématies et la production des lignes de force.

Un prélèvement intraveineux, pratiqué à 37°, dans du sérum chaud, permet d'éviter l'autoagglutination et de constater que les hématies ne sont agglutinées que par

les stocks sérum 3 et 4. Le sérum du malade agglutine tous les globules rouges qui lui sont présentés. Alors que le temps de saignement est de 3 minutes et demi au lobule de l'oreille, la coagulation débute au bout de 18 minutes et la prise n'est totale qu'en 21 minutes. Le caillot, très peu rétractile, ne laisse exsuder un peu de sérum qu'au bout de 48 heures ; celui-ci est incolore, sans trace d'hémolyse, alors qu'il se produit une auto-hémolyse nette dès la huitième heure sur le sang oxalaté.

Quand à l'évolution clinique, nous remarquons : rate percutable sur une paume de main le 28 avril. Le 1^{er} mai, douleur brutale et très vive dans l'épaule droite, avec apparition, le lendemain, d'un petit foyer de râles sous-crépitaux fins, à la fosse sous-épineuse, ainsi que de l'herpès labial.

Le 3 mai, cessation des grands malaises, mais persistance des sensations lipothymiques, presque quotidiennes. Le 4, nouvelles douleurs soudaines à l'épaule droite ; puis, trois jours plus tard, à la base droite, avec constatation, chaque fois, de minimes foyers de râles congestifs durant trois à quatre jours.

Quatre jours après, une nouvelle poussée d'érythème localisé au front ; surviennent des bourdonnements et des sifflements auditifs, accompagnés ou alternés avec des bouffées de chaleur au visage. D'abord quotidiens, pendant une semaine, ces symptômes s'espacent ensuite, pour cesser vers la mi-août.

Fin mai, l'alimentation peut être élargie et le lever permis. Le 26, l'autoagglutination n'est plus que peu intense, mais nette cependant microscopiquement. Les stocks sérums III et IV agglutinent fortement les hématies du malade, alors que le sérum II n'a pas d'action. Le sérum du malade agglutine les hématies III et I, mais non les autres.

Le sérodiagnostic TAB et brucellose est négatif.

A partir de début juin, la température n'oscillera plus qu'entre $36^{\circ}5$ et $37^{\circ}7$, avec des petites lipothymies très brèves, se produisant généralement le soir, tous les huit ou dix jours, lors d'un petit clocher fébrile. Un examen radiologique du thorax ne montre pas d'image d'infarctus mais, à droite, un épaississement de la rainure inférieure et un petit foyer de cortico-pleurite à la base.

Au début de juillet, la hanche gauche est le siège d'une douleur brutale qui descend, les jours suivants, vers la cuisse, avec gêne fonctionnelle ; cyanose nette du membre à la station debout, sans modification des battements artériels, ni des oscillations ; mais hypotonie, puis atrophie musculaire du mollet (2 cm. 5) au 22 septembre ; néanmoins, les sorties sont reprises à partir de fin juillet. Après avoir maigri de 7 kg. 500, le malade reprendra 3 kg. 500 jusqu'à fin septembre.

L'examen du sang, le 21 juillet, ne montre plus aucune trace d'autoagglutinine, mais on peut les retrouver dans le sérum du malade conservé. Les hématies actuelles du malade sont agglutinées à l'égal des autres hématies humaines, du groupe II notamment. La numération est aisée : la formule montre encore 48 % de mononucléaires divers, 32 % de moyens mononucléaires sans granulation. Au 22 septembre, les constatations sont identiques concernant le groupe sanguin ; le temps de coagulation reste long.

Actuellement, le malade, toujours instable au point de vue thermique, est sujet à de petites lipothymies et à des sensations vertigineuses imprécises, ainsi qu'à des anomalies auditives, sous forme de bruits très brefs ; il n'a pas repris ses occupations. Son examen clinique ne montre qu'une légère splénomégalie percutable sur un travers de main.

1° Le syndrome hématologique est accompagné de

l'allongement du temps de coagulation sans signe clinique d'hémophilie.

2° La symptomatologie est caractérisée par des malaises très pénibles donnant l'impression de mort imminente sans modification circulatoire objective spéciale, par un dermographisme intense, par des foyers multiples et successifs de congestion pulmonaire, par des troubles circulatoires, puis trophiques musculaires sans signe d'artérite d'un tronc vasculaire important. Il semble vraiment que ces divers signes soient directement rattachables à l'autoagglutination et, certains d'entre eux, à la production d'infractus très minimes, sinon même capillaires ; du reste, le malade redoutait tout particulièrement le moindre refroidissement.

3° L'étiologie, qui me paraît ici liée à une affection du foie, est plutôt toxique par les inhalations massives répétées d'hydrocarbures, que cet ingénieur manipulait d'ailleurs chroniquement, ou liée à des phénomènes de congestion pulmonaire.

4° La curabilité, au moins passagère, d'un syndrome hématologique sévère, semble due au fait qu'il n'était pas ici symptomatique d'une affection palustre, par exemple, ou d'une cirrhose, par elle-même d'évolution grave.

OBSERVATION VIII

Le Docteur Claveau, dans la *Revue médicale de l'Uruguay*, relate le cas d'un jeune homme de 22 ans entré dans son service pour pneumonie, le 16 août 1923, et soigné par saignées de 300 cm³ et autohémothérapie, qui a présenté, du 2 septembre au 11 octobre, de l'autohémoagglutination des hématies.

OBSERVATION IX

(CLOUGH et RICHTER)

L. T..., femme de 32 ans, mariée à un juif russe. Entre le 19 octobre 1917 et sort le 28 novembre suivant. Rien à signaler dans les antécédents personnels et familiaux. Une semaine avant son entrée, la patiente a « pris un froid » avec fièvre, toux, dyspnée, palpitations et point de côté droit.

L'examen, à l'admission, montre des signes de broncho-pneumonie diffuse avec rétrécissement, insuffisance mitrale et fibrillation auriculaire. Ce diagnostic a été confirmé par la radioscopie et un électrocardiogramme. La culture des crachats montre le bacille de l'influenza et le staphylocoque doré. La culture du sang et la réaction de Bordet-Wasserman furent négatives ; l'urine normale, sauf des traces d'albumine, et, pendant quelques jours après l'admission, des traces d'urobiline. Les pulsations comprises entre 65 et 110, la pression artérielle entre 100/50 et 120/70, la température entre 37°8 et 40° centigrades, tombant progressivement à la normale peu de jours après l'admission.

La numération globulaire donnait les résultats ci-dessous à l'admission :

Globules rouges	4.736.000
Globules blancs	9.600
Hémoglobine	100

Pendant la fièvre, il y avait une polyleucocytose de 10.000 à 14.000 ; l'hémoglobine tombait à 70 % ; les globules rouges à 4.000.000, au summum de l'infection, mais remontaient à 90 % et à 4.900.000 à la défervescence.

Sauf pour l'examen fait à l'admission, il a été impossible de faire la numération des globules rouges pendant

toute la période fébrile, autrement que dans une solution chaude, à cause de l'autoagglutination. Au retour à la température normale, le chauffage, au-dessus de la température de la salle d'examen, devint inutile. L'autoagglutination était devenue plus faible et ne se manifestait plus qu'à une température plus basse ; nous n'attachâmes pas une aussi grosse importance à ce phénomène pour des raisons qui seront rapportées plus loin.

Le phénomène d'autoagglutination a été noté, pour la première fois, en diluant le sérum pour une numération. De nouveaux instruments et de nouveaux réactifs ont été essayés dans une seconde expérience, pour éliminer le cas où cette agglutination serait due à des impuretés ou à des solutions mal préparées, mais l'agglutination se produisait à nouveau. Nous en avons conclu que ce phénomène est dû au sang lui-même.

V. — Affections parasitaires.

Nous allons voir maintenant quelques observations se rapportant à trois maladies parasitaires : la maladie du sommeil, le paludisme et le Kala Azar.

OBSERVATION IX

(DELBREIL)

J. M..., 23 ans, nous est envoyé le 7 août 1931, par le Docteur Piet, de Denain, qui le suit, depuis quelques jours seulement, avec le diagnostic de maladie du sommeil, pour obtenir notre avis. Cet homme, parti au Lagos Anglais en 1926, à 17 ans, au service d'une entreprise commerciale, était à cette époque extrêmement

vigoureux. Il rentra en France en juillet 1930, pour un congé qui dut être prolongé.

Son aspect actuel est lamentable : très amaigri, il est soutenu par son frère, l'air hébété, somnolant et titubant.

L'interrogatoire est presque impossible. Si l'on contredit les renseignements, grossièrement erronés, qu'il fournit, il se met à pleurer. Au premier geste de consolation, une crise de rire se déclenche.

Il faut l'aider à se vêtir, se déshabiller et même se nourrir, bien que l'appétit soit resté excellent.

De mise recherchée autrefois, il a abandonné tout souci de propreté et d'élégance.

Début en janvier 1931, par des modifications du caractère, pleurs à la moindre contrariété. Il est actuellement incapable d'écrire. Il a tenu la comptabilité de son père jusqu'en avril et, pendant les deux derniers mois, on peut suivre les altérations progressives et très rapides de son écriture, mais on n'y relève que des troubles de graphisme qu'il mettait alors sur le compte d'une fatigue insurmontable.

Il reste actuellement chez lui de longues heures, immobile, s'endort parfois, mais a des nuits agitées.

Démarche chancelante : il traîne les pieds à terre (réflexes tendineux normaux) ; pas d'Argyll, acuité visuelle normale. Dans la région cervicale gauche, en arrière du sterno-cléido-mastoïdien, un paquet de 3 à 4 ganglions, avant chacun le volume d'une petite noisette, sans périadénite. Cette adénopathie isolée est apparue en 1927, au Nigeria. Depuis, elle n'a jamais disparu, n'accusant que des variations très sensibles de volume.

La rate n'est ni percutable, ni palpable. Les téguments de l'abdomen et du dos de la main sont couverts de lésions de grattage, sans éruption papuleuse caractérisée.

A l'examen du sang, on note, à la piqure, une hyperesthésie marquée.

Hémoglobine	90 %
Hématies	4.300.000
Leucocytes	4.800

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles ..	50 %
Polynucléaires éosinophiles ...	2 %
Grands mononucléaires	5 %
Moyens mononucléaires	38 %
Lymphocytes	5 %

Nous notons une autoagglutination massive des hématies. Microscopiquement, en quelques secondes, agglomération des hématies en grappes de plus en plus volumineuses ; ces amas, en s'agglutinant, constituent de véritables coulées, comparables à de véritables coulées de lave, où les limites individuelles des hématies sont presque indiscernables. Macroscopiquement, on a en quelques minutes l'aspect de l'agglutination massive à gros flocons, mais cette agglutination ne persiste pas par dilution du sang et, dans l'hématimètre, l'agglutination disparue n'entrave en rien la numération.

La formol-leucogel-réaction (XX gouttes de sérum + II gouttes de formol) donne, en quelques instants, une quasi-solidification du sérum qui, peu à peu, blanchit. A la ponction lombaire, le liquide sort goutte à goutte ; son aspect est très légèrement louche. Son examen donne :

Leucocytes : 700 par mm³ (lymphocytose pure).

Hématies : 0.

Albumine : 2 gr. 50, à l'albuminimètre de Sicard.

Glucose : réaction qualitative normale.

La réaction de Bordet-Wasserman est négative.

En somme, il s'agit d'une histoire typique de trypanosomiase au stade de méningo-encéphalite. Le trypano-

nosome n'a été trouvé ni sur les colorations du sang, ni dans le culot de centrifugation du liquide céphalo-rachidien ; mais on n'a pas fait de ponction ganglionnaire. La médication, par deux grammes de tryparsamide, poursuivie pendant dix semaines, produisit rapidement une résurrection intellectuelle et physique.

Le 25 août, après 6 grammes de tryparsamide, disparition de la fièvre et du prurit, légère amélioration psychique, mais toujours autoagglutination des hématies : microscopiquement on note un aspect en grappes assez nombreuses, mais réapparition des aspects normaux, en piles de monnaies ; macroscopiquement, il n'y a pas d'agglutination. La formol-leucogel-réaction est encore positive, mais moins rapide et moins forte.

La formule leucocytaire est alors :

Leucocytes	5.400
Polynucléaires	43 %
Grands mononucléaires	2,5 %
Moyens mononucléaires	34 %
Lymphocytes	18 %
Eosinophiles	1,5 %

Le 8 octobre, l'aspect physique est normal, le poids 70 kilogs ; l'adénopathie a disparu et la période des gros troubles psychiques est très estompée dans sa mémoire. L'autoagglutination, la formol-leucogel-réaction, après 24 heures, sont négatives. Il y a en outre disparition de la mononucléose. La ponction lombaire donne un liquide clair avec 80 leucocytes (leucocytose pure) et 0 gr. 60 d'albumine, avec l'appareil de Sicard.

Le 3 mars 1932, après une nouvelle série de piqûres, le malade semble revenu entièrement à son état normal.

OBSERVATION X

Nous allons grouper, sous ce titre, un ensemble d'observations rapportées par Dubois, dans le Bulletin de la Société de pathologie exotique.

Cet auteur rappelle, au début de son article, que Warrington Yorke considère l'autoagglutination comme un signe important de la trypanosomiase que Meyer et Martin Lebœuf, rapportent aussi de nombreux cas de ce phénomène dans cette maladie, sans le considérer comme un symptôme régulier. Il ajoute alors ses observations personnelles, ci-dessous :

En parcourant de nombreuses préparations, on constate qu'il y a toute une série de transitions entre l'état normal et l'aspect agglutiné net. Dans ces états intermédiaires, on peut apercevoir, plus ou moins nettement, l'aspect de rouleaux dans des amas d'hématies. La netteté du signe est en raison inverse de la température. Sur du sang d'Européens, non trypanosomiés, je n'ai jamais constaté ce phénomène dans les conditions où je le trouvais chez les noirs.

Pour faciliter l'étude, j'ai divisé les différents types d'autoagglutination, en les désignant par les chiffres 1, 2 et 3 :

1 : désigne l'autoagglutination forte.

2 : désigne l'autoagglutination nette : il y a de gros amas, mais, parfois, on distingue des contours de piles de monnaies.

3 : désigne l'autoagglutination faible. On voit beaucoup de rouleaux, cependant ils sont intimement adhérents, dérivent ensemble dans les courants, en

s'étirant sans rompre leurs connections. Ce dernier cas pourrait être tenu pour normal par certains observateurs.

L'autoagglutination, observée entre lame et lamelles, existe dans l'immense majorité des cas de trypanosomiase non traitée. Elle est ordinairement forte ou moyenne, comme on le verra par l'examen du tableau I. La période de la maladie n'a pas paru avoir d'influence.

Peut-être la présence ou l'absence de trypanosomes dans la circulation périphérique, a-t-elle une influence (voir Wambu, Bonsenge et Mongbwandi, du tableau I).

Comme on le voit, dans le tableau II, l'autoagglutination est la règle aussi chez les trypanosés traités, mais elle est ordinairement plus faible, surtout après un long traitement.

Je ne mentionne pas d'examen de sujets en guérison apparente prolongée. On en saisira la raison en se reportant au tableau III des sujets normaux. En effet, un bon nombre de noirs, non trypanosés (les uns ont subi des examens négatifs, les autres n'ont aucune raison d'être suspects de trypanosomiase, vu l'absence de signe clinique et le peu d'intensité de l'endémie à Léopoldville) présentent de l'autoagglutination marquée.

Un coup d'œil, jeté sur le tableau IV, montre que lorsqu'on s'adresse à des noirs atteints d'affection variées, les causes d'erreur se multiplient. Je crois qu'il est permis de conclure de ces faits que, quoique l'autoagglutination soit la règle chez le noir infecté de try-

panosomiase, on la rencontre aussi trop souvent chez des individus atteints d'autres affections, ou même apparemment normaux, pour qu'on puisse attacher une importance diagnostique notable à ce phénomène.

Chez le blanc, l'autoagglutination m'a paru rare et constitue, peut être, un symptôme de valeur, mais les expériences m'ont manqué.

Pour ces essais, après avoir employé diverses méthodes, je me suis fixé à celle de W. Yorke. Elle consiste à mélanger, dans des tubes fins, du plasma citraté ou du sérum du sujet, avec des hématies, lavées trois fois à l'eau physiologique et mises en suspension (à 1/15 ou 1/20) dans ce même liquide. Elle utilise indifféremment le plasma ou le sérum ; quand aux hématies, on les prend toujours à l'homme et souvent au sujet ayant fourni le sérum.

Les premiers essais, à la température du laboratoire, restèrent négatifs, mais, à la glace, il se forme dans les tubes de gros blocs rouges d'autoagglutination. Si le phénomène ne se produit pas le tube garde un aspect d'émulsion homogène. Le temps varie suivant le sérum. La réaction est réversible, par chauffage à 37°, mais ces phénomènes se produisent aussi chez des individus non trypanosés.

J'ai essayé de rendre autoagglutinant le sang d'un macaque par des injections de corps chimiquement définis, mais je n'ai obtenu aucun résultat.

La conclusion des tableaux ci-dessous est que l'absence d'autoagglutination est une présomption sérieuse d'absence de trypanosomiase. Sa présence, au contraire, n'entraîne aucune présomption diagnostique chez le noir du Congo.

TABLEAU I. — TRYPANOSOMIES NON TRAITÉES

Noms et sexe	Observations	Agglutination	Noms et sexe	Observations	Agglutination
Mambuni, ♀	PG +	1,5	Pambele, ♂	PG +	1,5
Kandolo, ♂	— FL	1,5	Niania, ♂	—	1,5
Kinsence, ♀	— FL	2	Bamba, ♀	—	1,5
M'Bembe, ♀	PL Tr FI	1,5	Gembu, ♂	PG: O SG C: O PL Tr	2
Boanzi, ♂	PG +	1	Mangu, ♂	PG +	2
Ilelnia, ♂	PG +	2	Malefu, ♀	SGC: O PL Tr	2
Lisasi, ♂	—	2	Wedzi, ♂	PG +	2
Wambu, ♂	PG: O SGC: O PL: Tr	2,5	Behnolo, ♂	—	1
Bonsenge, ♂	PG: O PL Tr	3	Lambuli, ♂	—	1,5
Muta, ♂	PG +	1,5	Madiano, ♂	—	1,5
Pahna, ♂	—	2	Esuba, ♂	—	2,5
Ibabo, ♂	—	1,5	Mongbwandi, ♂	PL Tr	2
Ambu, ♀	—	1	Degoma, ♂	PG +	2
Metra, ♂	—	1,5	Mahwila, ♂	tous sujets ayant subi un traitement d'essai	2
Boyenge, ♀	—	1,5	Kipende, ♀	—	2
Thomas, ♂	—	2	Kinyang, ♂	—	2
Joseph, ♂	—	1,5	Fatahié, ♂	—	2
Mohnohno, ♂	—	1,5	Mwasibo, ♀	Trypanosomes présents	1,5
Manddzero, ♂	—	1	Magundu, ♂	—	3

Abbreviations. — PG : ponction des ganglions. SGC : examen du sang après triple centrifugation.

FL : microfilaire. PL : ponction lombaire. PL Tr : indiquant la trypanosomiase.

PLN : liquide cérébro-spinal normal.

TABLEAU II. — TRYPANOSOMIES TRAITÉES

Noms et sexe	Observations	Autoagglutination	Noms et sexe	Observations	Autoagglutination
Eboma		2	Tunba		3
Lafungula		2,5	Mafutamingi		2
Ihnula		2,5	N. Sale		2
Gambele		2,5	Tambwe		3
Bribo		2,5	Bemgeme		3
Longbwa		2	Bupompa		nulle
Mewunger	milieu traitement	2	Kitumba		2,5
Mewunger	fin traitement	2	Lugege		2
Saka	milieu traitement	2	Kimbula	suspect BK 22°	1,5
Saka	fin traitement	3	Kimbula	suspect BK 22°	2,5
Kitambabu		2	Kalembolu	22°	2
Benemake		2,5	Kalembolu	27°	2,5
Tic		3	Pambele		2
Soleim		2,5			
Ngalongala		2			

TABLEAU III. — SUJETS EN BONNE SANTÉ

Noms	Observations	Agglutination	Noms	Observations	Agglutination
Sasa	PG : O	2	Misala		2
Djwata	PG : O	2	Mosolo		nulle
Toga	PG : O	nulle	Bere		2
Boshu	SG : O	1,5	Lucembu	PG : O SGC : O PLN	nulle
Babutu	PG : O	2	Libanga		nulle
Ekola	PG : O	2	Penzi	22° C	2
Dongamlia	PG : O	2	Penzi	27° C	2,5
Mohnandju	PG : O	2	Koleski		2,5
X	PG : O	2	Mempuya	22° C	2
X	.	nulle	Mempuya	27° C	2
X	.	2	Bosandia	PG : O	1,5
X	PG : O	2,5	Godunu	PG : O	2,5
X		2	Po	PG : O	nulle
X		3	Lambolo	PG : O	2
X		3	Monoho Malnassi	PG : O	nulle
X		2	Lihmamu	PG : O	1,5
Fatamba		2,5			

TABLEAU IV. — MALADES DIVERS

Noms	Diagnostic	Aggluti- nation	Noms	Diagnostic	Aggluti- nation
Mongelu	SG 6 : OPG : OPLN	2	Mohwaki	suspect tuberculose	1,5
Mosahna	SG 6 : OPG : OPLN	1,5	Tulu	— 22°	1
Alonwa	FL ? syphilis	2	Tulu	— 27°	2
Sahnae	—	2	Moseha	—	1
Kesjunga	Varicelle	nulle	Boitu	Lèpre ? pas de bacilles	1
M. Maye	Syphilis	2	Bohao	Suspect de tuberculose	2
Fat'aki	—	1,5	Mutsamari	PGO arthrite banale	1,5
Kupi	Pian	2	Viali	Arthrite banale	1,5
Lubaku	PLN PSO psychose	2			
Mongodu	PS : O SGC : O	1,5			
Ilenge	PLN lèpre avec bacilles	1,5			
Nyoi	—	1			
Foriala	—	1,5			
X	Pian	3			

Le signe ? signifie que le diagnostic n'a pas été posé.

TABEAU V. — SÉRUM OU PLASMA CITRATÉ MÉLANGÉ A L'ÉMULSION D'HEMATIES

Sérum ou Plasma de	Hématies de	Diagnostic	en 0° cen- tyrade	Résultats
Mangu	Mangu	Trypanose non traitée.....	0	autoagglutination en 15'
			37°	pas d'autoagglutination
			30°	pas d'autoagglutination
			0°	pas d'autoagglutination
			24°	pas d'autoagglutination
			37°	pas d'autoagglutination
			0°	autoagglutination faible après 30'
			37°	— nulle
			0°	nette après 20'
			37°	faible après 20'
			30°	—

Esuba	Trypanosé non traité.....	0°	—	faible
plasma chauffée à 58°, 60° c		37°	—	nette
Mutsuarie	Arthrite du cou de pied banale	37°	—	faible
Vaali		0°	—	nette
Mutsuarie Plasma Dilue	Arthrite du cou de pied banale	0°	—	assez nette
Mutsuarie Plasma dilue	Arthrite du cou de pied banale	0°	—	nulle
chauffée 15' à 70-72°				
Mongbwandi	Trypanosé non traité.....	0°	—	assez nette
		24°	—	faible
Degoma	Trypanosé non traité.....	0°	—	nette
		24°	—	nulle
Degoma	Trypanosé non traité.....	0°	—	nette en 20'
Mongbwandi	Trypanosé non traité.....	0°	—	nette en 10'
Degoma	Trypanosé non traité.....	0°	—	nette en 15'
Mongbwandi	Trypanosé traité.....	24°	—	très faible en 15'
Pambebe		0°	—	nette en 20'
Fatahi	Trypanosé non traité.....	24°	—	nulle en 20'

La fréquence de l'autoagglutination chez le noir est peut-être due à la multiplicité des parasitismes auxquels sont soumis les nègres (parasites intestinaux, filaires, syphilis, pian).

OBSERVATION XI

(BENHAMOU et NOUCHY)

Yat Khenirer, entre salle Maillot le 10 septembre 1931, pour une splénomégalie douloureuse. Dans ses antécédents héréditaires, rien à signaler ; dans ses antécédents immédiats, pas de paludisme, mais seulement le souvenir de quelques accès fébriles dans son enfance. Pas d'autre maladie infectieuse. Elle a été réglée à 10 ans, a eu deux grossesses normales et dit avoir présenté toujours une excellente santé. Depuis deux ans, elle a constaté une augmentation du volume du ventre avec des douleurs de plus en plus marquées au niveau de l'hypocondre gauche, de l'asthénie, de la pâleur, et c'est parce que ces symptômes s'accusent qu'elle réclame une intervention.

A l'examen (chez une femme amaigrie et anémiée), nous trouvons une rate dure, douloureuse, qui occupe tout l'hypocondre gauche et descend, à quatre travers de doigts, au-dessous de l'ombilic, Rate qui ne se contracte pas après une injection d'adrénaline. Le foie dépasse de 6 centimètres le rebord costal et se rétracte franchement après une injection d'adrénaline. Les épreuves hépatiques fonctionnelles sont bonnes : rose Bengal à 2, bilirubine à 1,2, coefficient de Maillard à 6. Urines normales, sans urobiline. Pas de souffle au niveau du cœur. La tension artérielle est de 12/8. Rien à signaler du côté des autres organes, pas de fièvre, ni d'accès de

type palustre, durant les longues périodes d'observation dans le service. Pas d'hématozoaire dans le sang, au cours des recherches souvent pratiquées.

Un examen hématologique complet (3 novembre 1931) a donné le résultat suivant :

Globules rouges	2.680.000
Hémoglobine	75 %
Globules blancs	2.220
Polynucléaires	48 %
Mononucléaires	40 %
Lymphocytes	12 %
Réticulocytes	2,80 %
Résistance globulaire (sang total) :	
début d'hémolyse	0,48 %
hémolyse totale	0,38 %

Résistance globulaire (globules lavés) :

début d'hémolyse	0,48 %
hémolyse totale	0,40 %

Sédimentation globulaire :

hauteur initiale	225 mm.
après 30 minutes	175 mm.
après 1 heure	135 mm.
après 3 heures	10 mm.
après 4 heures	6 mm.

La chimie globulaire donne les résultats suivants :

Albumines totales ..	70 gr. par litre
Sérine	35 gr. par litre
Globuline	35 gr. par litre
Bilirubine	1,2 unité Van den Berg
Rapport S/G	1
Cholestérine	1,52
Amino acides	0,056
Réserve alcaline	62 vol. de CO ²

L'anémie s'accroissait, le chiffre des plaquettes restait toujours abaissé, la rate devenait plus douloureuse et restait toujours inerte ; après injection d'adrénaline, un traitement quinquina d'épreuve, longtemps prolongé, restant sans résultat, on décide une splénectomie qui est pratiquée, le 19 novembre, par le Professeur Costantini.

Dans les jours qui suivent l'opération, évolue un abcès de la paroi, dont l'incision amène la chute d'une poussée fébrile, présentée au cours d'un état général excellent. Malgré cette suppuration, le nombre des plaquettes sanguines n'a pas cessé d'augmenter, comme il est de règle après une splénectomie et atteignait 546.000 le 27 novembre, 556.000 le lendemain, 753.000 le surlendemain et parvenait à 800.000 le 30 du même mois. Le chiffre des réticulocytes, qui était à 6 % le lendemain de la splénectomie, descendait à 3,80 % le 23 novembre, à 2,05 % le surlendemain et à 1,60 % le 25 novembre, pour se réduire à 1,45 % le 30 du même mois.

Le 2 décembre, c'est-à-dire quatorze jours après l'opération, l'examen du sang donnait les résultats suivants :

Globules rouges	2.085.000
Globules blancs	14.120
Plaquettes	672.000
Réticulocytes	0,25 %

Le 22 décembre, survient un accès fébrile dépassant 40° avec frissons et sueurs, suivi d'accès analogues tous les deux jours d'abord, tous les jours ensuite : accès extrêmement violents, dans l'intervalle desquels cependant l'état général reste parfait ; la malade, nullement incommodée par la fièvre, conserve bon appétit et grossit régulièrement. Dès le premier accès et pour la première fois, nous trouvons dans le sang des hématozoaires, formes jeunes de plasmodium vivax avec grains de Schüffner, schizontes et corps en rosaces. Le chiffre de l'urée sanguine ne dépassant pas 0,30 à 0,40 centigrammes, nous

ne donnons pas de quinine et insensiblement nous voyons les accès diminuer d'intensité, puis s'espacer, tandis que la richesse en parasites diminue assez rapidement au cours des examens en « goutte épaisse ».

Le 23 décembre, les numérations sanguines donnent les chiffres suivants :

Globules rouges	3.505.000
Globules blancs	14.360
Plaquettes	533.000
Réticulocyte	1,45 %

Le 24 décembre, au cours de ces accès palustres subintrants, apparaît un phénomène nouveau : les plaquettes se groupent en amas dans la chambre de Bunker, rendant toute numération thrombocytaire impossible. Les jours suivants, cette autoagglutination des plaquettes persiste, non seulement dans le liquide de dilution de Van Herwerden-Van Goisenhoven que nous avons l'habitude d'employer, mais encore dans le liquide de Achard et Aynaud, dans la solution de citrate de soude à 1 %, dans celle d'oxalate à 2 %. En augmentant le taux de dilution de ces différentes solutions ou en l'abaissant, cette autoagglutination des plaquettes se produit toujours.

En chauffant le liquide de dilution à 55°, nous n'arrivons pas à dissocier les amas globulaires. Le chiffre des globules rouges oscille entre 3.100.000 et 3.300.000, le chiffre des réticulocytes est de 3,40 % le 31 décembre ; le chiffre des globules blancs, toujours très élevé au moment des accès fébriles (20.920), descend à la chute de la fièvre (10.910).

Le temps de saignement est de 4 minutes ; le temps de coagulation de 9 minutes ; la rétraction du caillot est normale. Le caillot et le sérum ne présentent rien de particulier. Le signe du lacet est négatif.

Le 11 janvier, alors que les accès fébriles commen-

cent à être moins violents et assez espacés, spontanément se produit le phénomène de la grande autoagglutination des hématies. Dans la pipette se forment instantanément de petits amas rougeâtres, visibles à l'œil nu ; au microscope, on voit de gros amas de globules rouges agglutinés et quelques globules isolés qui semblent parfaitement normaux et intacts. Les globules blancs ne présentent, par contre, aucune trace d'agglutination et se comptent facilement. Les plaquettes se présentent toujours en amas.

Le phénomène de la grande autoagglutination persistera jusqu'au 7 avril 1932 et les examens de laboratoire nous ont permis de noter les faits suivants :

1° L'autoagglutination se produit dans la pipette avec le sérum physiologique à 9 ‰ jusqu'à une dilution de 1/300, ainsi qu'avec le liquide de Hayem ; elle se produit encore dans le sérum d'individu normal frais, aux dilutions de 1/100, 1/200, 1/300, ainsi qu'avec des sérums datant de quatre jours. Dans le sérum de la malade, et à ces dilutions, le phénomène se produit également.

2° Les globules de la malade déplasmatisés et lavés sont agglutinés par le sérum de la malade.

3° Les globules de la malade déplasmatisés et lavés sont agglutinés par le sérum de différents sujets normaux.

5° Cette agglutination des hématies, qui persiste encore à 37°, disparaît si on élève la température à 40°-45°. La numération devient alors possible, mais l'agglutination des globules rouges ne se reproduit plus à la température du laboratoire.

6° La recherche des hémolysines est négative.

7° L'épreuve de Donath et Landsteiner : 30 minutes à 0°, puis 2 heures à 37°, est négative.

Sérum de la malade + hématies de la malade = pas d'hémolyse, mais agglutination.

Sérum de la malade + hématies normales = pas d'hémolyse, pas d'agglutination.

Sérum normal + hématies de la malade = pas d'hémolyse, mais agglutination.

Sérum normal + hématies normales = pas d'hémolyse, pas d'agglutination.

8° L'épreuve de Kolmer est également négative.

I goutte d'hématies de la malade + I goutte de plasma de la malade + XXX gouttes de sérum physiologique, à 9 ‰, ne donnent pas d'hémolyse au bout de deux heures à 37°.

9° La sédimentation des globules rouges, loin d'être favorisée par l'agglutination, devient difficile à enregistrer : dans le tube à sédimentation, le sang citraté se prend en grumeaux qui flottent et empêchent toute lecture.

10° Au cours de ce phénomène d'agglutination des hématies, le taux de la cholestérine ne s'est guère modifié (de 1,60 à 1,75). Le chiffre de la bilirubinémie a peu varié (de 1,5 à 2, au Van den Berg). En revanche, l'équilibre des albumines est profondément troublé, comme l'indique les chiffres ci-dessous :

Albumines totales ..	54 gr.	par litre de sérum
Sérine	18 gr.	id.
Globuline	36 gr.	id.
Rapport S/G	0,50	

11° L'épreuve de formol-leucogel-réaction est positive : au bout de 2 heures 30 minutes, il se forme un gel légèrement opaque.

Pendant ce temps, l'état général restait toujours excellent. Le poids augmentait, les accès fébriles disparaissaient spontanément pour ne plus revenir, et le 18 janvier, les globules rouges, comptés après chauffage, atteignaient le chiffre de 3.190.000, l'hémoglobine 80 %, les globules blancs 11.220.

Le 2 février, les grumeaux de globules rouges ne se voyaient plus dans la pipette, mais, microscopiquement, l'agglutination des hématies était toujours très nette, empêchant toute numération. L'agglutination des plaquettes semblait moins massive, le chiffre des globules rouges atteignait 3.380.000.

Le 23 février, l'agglutination microscopique des hématies persiste toujours, mais le chiffre des globules rouges s'est encore élevé : il est de 3.550.000, avec 80 % d'hémoglobine ; les plaquettes sont toujours agglutinées, mais les amas sont moins considérables ; le chiffre des globules blancs est de 9.360.

Le 2 mars, les petits amas de globules rouges ont une tendance nette à la désagrégation, encore que la numération à froid soit difficile, on aperçoit plus nombreuses les plaquettes isolées ; le 4 mars, un traitement par la quinine et par le plasmochine est institué.

Le 7 mars, le phénomène d'autoagglutination des hématies a disparu, mais l'agglutination des plaquettes, quoique moins importante, rend encore toute numération impossible.

Globules rouges	3.850.000
Globules blancs	8.560
Hémoglobine	80 %
Plaquettes	541.000
Réticulocyte	1,15 %

Le 18 mars, l'épreuve de formol-réaction est devenue négative, en même temps que les albumines sanguines ont retrouvé l'équilibre qu'elles avaient avant la splénectomie, comme en témoignent les chiffres suivants :

Albumine totale	72 gr.
Sérine	36 gr.
Globuline	36 gr.
Rapport S/G	1

Le poids a augmenté de 10 kilogs, l'état général est

remarquable, des examens répétés ne montrent plus d'hématozoaires dans le sang. Nous continuons pendant quelque temps le traitement quinique et, un mois plus tard, la malade quittait l'hôpital apparemment guérie.

Revue, à plusieurs reprises, dans le mois suivant, elle ne présenta plus de rechute de paludisme, l'équilibre des albumines resta sensiblement le même ; le phénomène d'autoagglutination des hématies ne s'est plus reproduit.

Chez notre malade, il n'y avait ni cirrhose, ni ictère hémolytique : le phénomène est subitement apparu au cours d'un réveil de paludisme, consécutif à une splénectomie. La grande autoagglutination des plaquettes n'avait pas été, à notre connaissance, signalée jusqu'à ce jour. Ce phénomène est-il de règle au cours de la grande autoagglutination des hématies ? On ne saurait le dire puisque les observations ne font pas mention de la numération des globulins.

Mais il faut noter que les agglutinines du plasma ont bien mieux influencé les plaquettes que les hématies et que, au moment où les hématies purent être comptées, il restait encore assez d'agglutinines pour empêcher toute numération des globulins.

Dans ce cas aussi la température jouait un rôle très important. Cette agglutination, très marquée à la température du laboratoire, persistait encore à 37°, mais disparaissait à 40°-45° ; il suffit donc de chauffer le matériel pour pouvoir pratiquer la numération.

OBSERVATION XII

(BERNHEIM et SÉDAILLAN) (1)

C'est, à notre connaissance, le seul cas d'autoagglutination signalée dans le Kala-Azar.

(1) L'observation détaillée sera publiée dans le Journal de Médecine de Lyon.

E. M..., 11 ans, a été malade de décembre 1935 à mai 1938. Dans ses antécédents, on note : la rougeole à 2 ans, une otite suppurée à 3 ans, des végétations adénoïdes opérées à 3 ans, la varicelle en février 1934. Ses parents et une sœur sont bien portants.

Le 17 décembre 1936, l'un de nous est appelé à l'examiner pour un épisode fébrile pseudo-typhique avec hypertrophie splénique. Ce syndrome a duré vingt jours, avec fièvre continue. La défervescence s'est faite en lysis. Aucun diagnostic n'a pu être porté, les hypothèses de granulie typhoïde ont été éliminées : les hémocultures, les sérodiagnostics, la radiographie ayant été négatifs.

Après cet épisode, auquel cliniquement il faut faire remonter le début du Kala-Azar, l'enfant a été normal, jusqu'au 13 septembre 1937.

A cette date, apparaît une fièvre à grandes oscillations. L'ascension thermique débute vers 16 heures. La fièvre atteint son maximum vers 18 heures, puis elle tombe progressivement. L'enfant transpire pendant la nuit. L'examen, en septembre 1937, est négatif ; rien aux poumons, radiographie thoracique normale, rien au cœur. Les urines sont normales, pas d'albumine, pas de sucre. Le foie est normal, la rate est perçue, mais n'est pas très hypertrophiée ; elle a le volume d'une rate de fièvre typhoïde moyenne. Elle n'a pas augmenté de volume depuis l'examen pratiqué en 1936, lors de l'épisode septicémique de vingt jours.

Les examens de laboratoire sont négatifs. La cuti-réaction à la tuberculine est négative. En février, une ponction sternale décèlera la présence de *Leishmanias*.

La fièvre avec accès persiste les mois suivants. Les accès ont toujours les mêmes caractères : ils ne commencent pas par des frissons, ne se terminent pas par des sueurs. L'enfant sent monter sa fièvre, il perd en ce moment un peu de gaieté. Cependant, il supporte

bien cet état thermique, a un assez bon état général et, si en novembre 1938 on note qu'il a un peu maigri, il est toujours gai et de bonne humeur. Il n'a pas d'anémie notable, la rate n'a pas grossi. Les radiographies pulmonaires sont toujours négatives.

En janvier 1938, on note une rémission, deux jours d'apyrexie, le 12 et le 13, puis du 18 au 24 janvier, la température ne passe pas 37°8 le soir. La rate est toujours perçue, mais le volume ne se modifie pas. Le foie n'est pas perçu. Puis la fièvre reprend ; elle devait continuer ainsi, avec de courtes rémissions, jusqu'en février 1938, date des premiers résultats de la médication stibiée.

Si l'état général de l'enfant était resté stationnaire, sauf un léger amaigrissement et une pâleur qui traduisait l'hypoglobulie légère en mars 1938, il n'en a pas été de même à partir de cette époque, qui correspond à l'institution de la médication stibiée. A ce moment, la déglobulisation devient plus marquée, l'état général s'aggrave, des vomissements et des hémorragies surviennent, le foie s'hypertrophie, ainsi que la rate qui devient volumineuse, atteignant, cette fois, la crête illiaque ; l'abdomen se météorise et on trouve une légère ascite perceptible dans les flancs. Enfin, on note l'apparition d'une albuminurie et d'œdèmes du visage et des malléoles ; tous ces signes donnent un tableau tragique. A ce moment on considère l'enfant comme perdu. Un traitement à l'uréastibamine a transformé le tableau clinique. Mais au moment où on croyait la partie définitivement gagnée est apparue, le 28 avril 1938, une pleurésie sérofibrineuse gauche de gros volume, avec déplacement du cœur, cyanose et extrême dyspnée. La courbe thermique qui a accompagné cette affection est différente de la température à grands accès des mois précédents (plateau à 39°-40°). Le 9, elle commençait

à ébaucher une défervescence ; le 12 mai, l'enfant a une olite aiguë, guérie rapidement par paracentèse. Le 29 mai, l'enfant n'a plus de fièvre. Il devait conserver des signes de pachypleurite, avec rétraction thoracique et râles de corticopleurite. Depuis le 29 mai, l'enfant apyrétique a repris du poids, son chiffre globulaire est normal. On peut le considérer comme guéri.

En somme, cette observation clinique peut se résumer ainsi : Fièvre à forme continue, pseudo-typhique, avec hypertrophie splénique ayant duré vingt jours, de décembre 1936 à début de janvier 1937. Rémission jusqu'en septembre 1937. A ce moment, grands accès thermiques quotidiens, vespéraux, sans frissons, ni sueurs. Avec légère hypertrophie splénique. Sans anémie, sans hypertrophie hépatique, sans pigmentation, sans hypertrophie ganglionnaire. Persistance de cette fièvre avec ses mêmes caractères jusqu'en mars-avril 1938, sauf de courtes rémissions n'ayant pas excédé huit jours. En mars 1938, stibio-résistance et stibio-intolérance ayant aggravé le syndrome clinique et cristallisé les signes de Kala-Azar, qui sont devenus manifestes. Aux grands accès se sont ajoutés : très grosse hypertrophie splénique, très grosse hypertrophie hépatique, anémie globulaire avec leucocémie et hypopolynucléose, hémorragies nasales, néphrite avec œdèmes, vomissements, ascite et météorisme.

Puis, après une amélioration, apparition d'une pleurésie sérofibrineuse gauche, avec volumineux épanchement, évoluant rapidement vers la pachypleurite.

Guérison.

C'est en faisant une numération globulaire, le 3 mai, que fut constatée, une première fois, l'autoagglutination. Elle fut retrouvée le 8 juin. Entre temps, l'enfant avait subi deux transfusions sanguines : l'une de 50 cc., l'autre de 200 cc, pour des épistaxis à répétition, qu'il avait

présentées au début de sa pleurésie, transfusions qui ne s'accompagnèrent d'aucun incident notable.

Les globules rouges de l'enfant qui fait le sujet de cette observation, se sont vérifiés comme appartenant au groupe 0 (IV). On essaya les propriétés d'agglutination du sérum de cet enfant sur les globules de très nombreux donneurs du service de transfusion, qui tous appartenaient au groupe 0 (IV). Tous, sauf un seul, avaient leurs globules agglutinés. Cette agglutination se produisait également vis-à-vis des globules rouges de différents malades du service qui appartenaient aux différents groupes ; pour tous l'agglutination s'effectuait. Cette agglutination a pu aussi être constatée avec du sérum datant de huit jours. Enfin, le sérum de l'enfant agglutinait les globules de lapin, de cobaye, de chien, de veau, de cheval, de bœuf et de mouton.

Dans ce cas particulier, seuls, les globules rouges humains ou d'animaux étaient agglutinés. Le sérum de l'enfant n'agglutinait ni les bactéries, ni les colloïdes, ni le lait. L'agglutination, que l'on observait avec ce sérum, ressemblait, en tout point, à celle que l'on obtient avec les groupes sanguins hétérogènes. Les globules de l'enfant débarrassés de leur sérum, n'étaient agglutinés par aucun des sérums anti A, anti B, ni par les sérums des sujets appartenant au groupe O (IV). Ils appartenaient donc bien à un donneur universel.

La réaction de formol-gélification est évidemment positive, mais il faut remarquer qu'il s'agit d'un Kala-Azar infantile et que, dans cette affection, il est classique d'avoir un rapport sérine-globuline inversé et une réaction de formol-gélification intensément positive. Le phénomène d'auto-agglutination a disparu le mois suivant, alors que persistait la formol-gélification.

VI. — Troubles circulatoires.

Nous allons voir maintenant deux cas se rapportant à des troubles circulatoires périphériques voisins de la maladie de Raynaud.

OBSERVATION XIII

(J.-M. LE GOFF)

Il s'agit d'un malade qui a présenté dans sa jeunesse des engelures graves ayant laissé des cicatrices d'ulcère. A 45 ans, à la suite de séjours prolongés et quotidiens dans la mer du Nord, il a éprouvé au-dessous du pied, la sensation que lui donnaient autrefois ses engelures. Ces douleurs se sont reproduites depuis cette date tous les hivers en augmentant progressivement.

A 59 ans, le malade, après avoir fait une centaine de mètres, ressent un froid glacial dans les deux jambes dont la peau devient pâle, lisse et froide. Trois ans après, apparaît un ulcère sur la face dorsale du deuxième orteil du pied gauche, suivit bientôt d'eschares. D'autres ulcères se développent sur la jambe, le genou, avec atrophie musculaire complète rendant tout mouvement impossible. Trois ans après, un chirurgien amputa partiellement la cuisse. Le malade survécut deux ans. Pendant l'opération, on put voir sortir des vaisseaux sectionnés une grande quantité de caillots.

Trois ans avant sa mort, à la suite d'une glycosurie légère que quelques injections d'insuline firent disparaître, on fit un examen du sang du malade et on constata la formation d'un caillot de sang rendant impossible la numération globulaire. Dans un tube capillaire,

mis à 0°, le sang citraté formait, en 8 minutes, des espaces sombres et clairs qui disparaissaient à 38°.

L'auteur note que les Japonais S. Iwaï et N. Meisai pensent que la maladie de Reynaud est due à l'arrêt du sang dans les capillaires : arrêt dû à l'auto-agglutination des hématies. Ils signalent deux cas de cette maladie présentant ce phénomène, chez des individus âgés respectivement de 36 et 78 ans. Par refroidissement d'une partie quelconque du corps de ces malades, ils provoquent des douleurs spéciales et l'état syncopal de la région qui sont dus, prétendent-ils, à ces embolies.

OBSERVATION XIV (SÉZARY et KIPFER)

R..., Henri, âgé de 60 ans, vient nous consulter, en juin 1937. C'est un homme amaigri au teint pâle et parfois subictérique, qui se plaint de troubles circulatoires cutanés qui ont débuté il y a deux ans et demi environ. Ils consistent en crises de cyanoses ou de livedo provoquées par diverses causes, telles que le froid, la légère constriction d'un membre, la digestion et même une émotion.

S'ils sont peu accentués, ces troubles se bornent à un livedo caractérisé par l'apparition sur la peau d'anneaux violacés ou d'un réseau enserrant des zones de peau d'apparence normale. Ce livedo est surtout marqué aux membres où il remonte jusqu'au tiers inférieur de la cuisse, avec un maximum au niveau des genoux et aux membres supérieurs où il occupe les doigts, les mains et les avant-bras. Il est plus ou moins étendu selon qu'il fait plus ou moins froid. Il peut s'observer sur le tronc et coïncide alors avec des tâches violacées et froides sur le visage.

Lorsque les troubles sont plus accentués, surtout après une exposition au froid vif, il se produit une cyanose

uniforme qui siège, non seulement aux pieds, aux jambes, aux genoux et aux mains, mais aussi au nez, aux oreilles, sur les joues et le menton, pendant que le livédo persiste à la partie proximale des membres. Dans les fortes crises, les doigts sont blancs, livides et la piqure du doigt n'est suivie d'aucun écoulement de sang. Les plaques cyanotiques sont froides.

Ces crises sont accompagnées de troubles sensitifs : sensation de crampes ou de doigts morts ; douleurs siégeant surtout aux articulations des doigts, parfois aux épaules, aux genoux. Pendant les accès, le malade a une anesthésie complète des extrémités, au point de se couper sans s'en apercevoir. En même temps, il est pris d'une impotence fonctionnelle des doigts qu'il ne peut plus fléchir et étendre qu'avec peine.

Ces crises de cyanose ou de livédo ont une durée variable. Elles cessent sous l'influence d'une mobilisation active ou passive des membres et surtout sous l'action du réchauffement des membres, bains chauds en particulier. Nous avons noté qu'avant de s'effacer, la teinte cyanotique de la peau est remplacée par une teinte rouge vif qui ne tarde pas elle-même à disparaître ; ceci est surtout net au nez et aux oreilles. Le livédo disparaît simplement, sans stade érythrosique.

Depuis le début de l'affection, les crises sont demeurées fréquentes : alors qu'il y a deux ans, elles ne survenaient qu'environ une fois par semaine. Actuellement, surtout pendant la saison froide, mais aussi en été, elles se reproduisent tous les jours et même plusieurs fois par jour.

Ces troubles de la circulation périphérique s'accompagnent de signes indiquant des troubles simultanés de la circulation profonde : c'est ainsi, qu'au cours des crises de cyanose, le malade éprouve des bourdonnements d'oreilles, des étourdissements, de la céphalée. Il a même

eu des syncopes à plusieurs reprises. En janvier 1936, après une phase de quelques mois, où il avait ressenti divers troubles fonctionnels (vertiges, céphalées), il a constaté, sur la face plantaire du gros orteil, une tache noirâtre et dure de la taille d'une lentille. A ce moment, la tension artérielle était de 29/10. Une série d'injections d'acétylcholine a coïncidé avec la disparition progressive de cette lésion, d'apparence escarrotique, qui n'a laissé aucune cicatrice. La tension artérielle a été ramenée à 18,5 le 12 février, puis à 13,5 le 14 mars 1936.

A l'examen cardio-vasculaire de ce malade, il existe des signes d'artério-sclérose nets. Les artères sont dures et on trouve le signe de l'humérale. Actuellement, les battements sont parfaitement perceptibles aux artères pédieuses et tibiales postérieures. La tension artérielle se maintient à 17/10 au Vaquez, aussi bien pendant les accès de cyanose qu'entre ceux-ci. Au tiers inférieur des jambes, la tension prise à l'appareil de Pachon est de 20/9 à droite et de 21/10 à gauche, avec des indices oscillo-métriques respectifs de 12 et de 13. Une épreuve du bain chaud a montré, au membre supérieur droit, une réponse sensiblement normale, puisque l'indice oscillo-métrique a doublé et qu'il est redescendu à son chiffre initial, en 30 minutes. En raison de la crise de cyanose avec troubles généraux, que n'aurait pas manqué de provoquer une épreuve de bain froid, cette dernière n'a pas été pratiquée. Signalons enfin que le fond de l'œil, en dehors d'une crise, ne présente pas d'anomalie vasculaire.

L'examen montre encore l'existence d'une importante hépato-splénomégalie : la rate est percutable sur une large surface et l'on sent facilement son pôle inférieur à la palpation abdominale. Le 6 décembre 1937, son grand diamètre était de 18 centimètres, son petit diamètre de 9 centimètres. Sa consistance était dure, sa

surface lisse, régulière, n'était pas douloureuse à la palpation.

L'hépatomégalie semble d'apparition plus récente, puisqu'elle n'existait pas lors de notre premier examen et que c'est seulement en décembre 1937 qu'elle a été constatée. Débordant le rebord costal de trois travers de doigt, le foie mesure 13 centimètres sur la ligne mamelonnaire : sa surface palpable est uniformément lisse et il est peu sensible à la pression. Cette hépatomégalie ne s'accompagne d'aucun signe clinique d'insuffisance hépatique, ni d'hypertension portale. Les matières sont colorées; les urines ont une teinte normale; elles ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires (en dehors de quelques traces normales d'urobiline), ni de sels biliaires. Il n'y a pas de prurit, pas de bradycardie.

On ne trouve aucune anomalie de l'appareil respiratoire, ni du système nerveux. Le réflexe oculocardiaque est nul (le nombre de pulsations est inchangé). Il existe une polymicro-adénopathie généralisée. La température est de 37°2 à 37°6, le matin, et de 37°6 à 38°2, le soir. Le malade se plaint de transpirer abondamment et il a maigri de 9 kilos environ, depuis trois ans. Les séro-réactions de Hecht et de Meinicke sont négatives. Ajoutons que sa peau paraît modérément amincie et hyperélastique,

Dans ses antécédents, notons une fièvre typhoïde à dix ans et, en 1931, une affection pulmonaire aiguë consécutive à une sinusite. Le malade nie tout antécédent syphilitique et n'a aucun stigmate d'hérédosyphilis. Sa femme n'a pas fait de fausse-couche; il a un fils bien portant. La pâleur de ce malade, ainsi que l'existence de son hépatosplénomégalie nous ont incité à pratiquer un examen sanguin : une première fois en juin 1937, la numération s'est montrée impossible, par suite de

la formation de petits grumeaux dans la pipette dès l'aspiration du sang. Le phénomène s'observe dans le sang prélevé aussi bien à la peau que dans une veine. Dans la cellule de Malassez, les hématies constituent des amas de taille très inégale, certains formés seulement de quatre ou cinq hématies, d'autres très volumineux, occupant tout le champ du microscope. L'aspect est sensiblement le même, que le sang soit prélevé au moment ou en dehors d'une crise vasculaire. Les leucocytes, dont certains sont probablement englobés dans les amas d'hématies, ont seuls pu être comptés, lors des premiers examens : il y en avait 4.100 par millimètre cube, avec un pourcentage remarquable seulement par une faible mononucléose. Les hémato blasts n'étaient pas auto-agglutinés : on en comptait 123.000, la plupart étaient isolés et quelques-uns seulement étaient réunis, comme cela s'observe normalement, par groupes de deux ou de trois éléments.

Les temps de saignement et de coagulation sont respectivement de 2 minutes et de 6 minutes. La coagulation s'est montrée tantôt de type normal, tantôt de type plasmatique, à cause de la sédimentation très rapide des globules rouges agglutinés. La rétractilité du caillot est normale, la recherche du signe du lacet provoque de la cyanose, mais pas de pétéchies.

En octobre 1937, les troubles circulatoires n'ont été que passagèrement améliorés, après une série de 20 injections d'acétylcholine; à cette époque, une nouvelle tentative de numération globulaire s'est heurtée au même phénomène d'auto-agglutination. Une ponction sternale, pratiquée le 26 octobre 1937, a montré une formule normale.

La résistance fut mesurée à ce moment : l'hémolyse débute à 5,2 0/00 de chlorure de sodium; à 4,2 0/00 le liquide devient uniformément rosé. Au-dessous de cette

concentration, il existe, dans les tubes, un culot d'hématies, au fond, une couche moyenne rose intense, une couche supérieure légèrement teintée. Le culot d'hématies devenait très peu abondant à 3,6 0/00, mais persistait jusqu'au tube correspondant à une concentration de 2 ‰. Peut être que cet examen, qui montre une diminution de la résistance globulaire, n'a-t-il pas une valeur certaine, bien qu'il ait été pratiqué sur des hématies déplasmatisées, car, pour arriver à aspirer et faire tomber les gouttes d'hématies, il fallut chauffer plusieurs fois le tube contenant le sang. Signalons qu'après trois lavages à l'eau physiologique, celle-ci restait toujours teintée.

A différentes reprises et suivant les conseils des auteurs qui ont étudié la grande autoagglutination, des numérations avaient été faites en chauffant le matériel de laboratoire, ainsi que le liquide de dilution, mais toujours l'autoagglutination était restée identique. Le 6 décembre 1937, en faisant plonger l'avant-bras du malade dans un bain d'eau à 55° et en chauffant le liquide de Marcano à la même température puis en passant plusieurs fois la pipette dans la flamme d'un bec Bunsen, au moment d'aspirer le sang, la numération put être enfin pratiquée; dans ces conditions, en effet, l'autoagglutination disparaissait. On trouve :

1.320.000 globules rouges,

7.200 globules blancs, avec polynucléaires neutrophiles 63 %

Lymphocytes. 7 %

Moyen mononucléaires 20 %

Grands mononucléaires 10 %

Une nouvelle numération, pratiquée le 17 décembre, dans les mêmes conditions, donne les chiffres suivants :

1.875.000 globules rouges,

9.600 globules blancs.

Nous nous sommes assuré que, chez un sujet normal, le réchauffement de la main n'avait aucune influence sur la numération globulaire.

A ce moment le phénomène de l'autoagglutination fut étudié de façon plus précise. Il présentait quelques particularités distinguant ce cas, de cas précédemment publiés. En effet, si le sang était prélevé avec les précautions que nous avons indiquées, le refroidissement de la pipette ne provoquait aucune agglutination et la numération restait parfaitement possible au froid. Dans ce cas, le phénomène de l'autoagglutination des hématies n'est donc nullement réversible.

Le 12 février 1938, une recherche des hématies granuleuses a montré un pourcentage élevé de ces éléments : 19 %. Mais il faut noter que plusieurs séances de radiothérapie splénique avaient déjà été pratiquées à ce moment.

Le 10 octobre 1938, diverses propriétés du sérum du malade se sont montrées normales : il n'y a ni autolysines, ni hétérolysines à l'épreuve de Donath et Landsteiner, pratiquée avec des hématies du groupe III.

La propriété agglutinante disparaît par chauffage. Du sérum mis au contact d'hématies chauffées, donc non agglutinées, les agglutine tandis que ce même sérum chauffé ne les agglutine plus.

Le sang de notre malade semble appartenir au groupe III, car son sérum n'agglutine pas les hématies du groupe III; d'autre part, les hématies de notre malade, désagglutinées par chauffage, sont agglutinées par le sérum test II et ne le sont pas par le sérum test III.

Dès le mois de décembre 1937, des séances de radiothérapie splénique avaient été pratiquées, malgré l'anémie, car ce traitement nous paraissait, avec des injections de foie de veau, seul susceptible d'améliorer l'état précaire de ce malade.

Dans l'ensemble l'anémie a diminué, ainsi que la splénomégalie, mais les troubles vasculaires ne sont guère changés; la cyanose et le livédo ont reparu, tout aussi marqués, dès les premières journées fraîches d'octobre.

Examen histologique : Nous avons examiné, avec M. Lévy-Coblentz, un fragment de peau recouvrant une travée de livédo (c'est-à-dire à régime de circulation habituellement normal). Nous avons trouvé des lésions que l'examen clinique ne laissait pas prévoir : atrophie considérable de l'épiderme, ainsi que du derme papillaire, dont les papilles ont disparu; sclérose intense du derme, prolifération hystiocytaire discrète autour des follicules pilo-sébacés avec hyperkératose. Le réseau élastique du derme est, en partie, fragmenté; par place, l'élastine forme de petits amas, comme cela s'observe dans l'asphyxie cutanée; pas de lésion des gros vaisseaux du derme.

VII. — Troubles endocriniens.

Nous avons pensé d'abord classer ce cas parmi les observations se rapportant à des malades atteints d'affection hépatique, mais il nous a semblé que chez lui, ce qui domine la symptomatologie, ce sont les troubles endocriniens.

OBSERVATION XV

(DEBENEDETTI)

Jeune homme de 14 ans, qui souffrait, depuis au moins dix ans, de troubles assez complexes, mais rentrant tous dans le cadre de l'hypermotilité, sous

les formes cutanées respiratoires et sanguines. Il présentait de violents accès d'asthme accompagnés d'éruptions urticariennes avec œdème angioneurotique et de fâcheux troubles vésicaux avec ténésme et pollakiurie. Ces accès duraient de quatre à cinq jours et devenaient beaucoup plus fréquents dans la saison froide.

L'individu présentait de nombreux signes d'hypothyroïdisme, avec altération typique du squelette, myxœdème cutané, plutôt fruste, et quelques placards de sclérodermie. Au point de vue psychique, toutefois, pas de signe de crétinisme, les testicules entièrement infantiles, à cette époque, n'ont actuellement pas encore (20 ans) atteint leur développement normal.

Après examen minutieux du malade, nous avons noté : une éosinophilie très forte, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, avec métaplasie plasmocellulaire et enfin une autoagglutination.

L'éosinophilie a oscillé entre 55,3 % et 82,6 %, le nombre absolu des éosinophiles variant entre 7.700 et 63.000 par $\frac{m}{m}^3$; elle était beaucoup plus élevée pendant les accès. L'adénopathie, que nous croyions tout d'abord pouvoir attribuer aux lésions de grattage, dont le patient était constamment couvert, constituait, autant que le fait put être vérifié par biopsie, en une métaplasie totale du tissu lymphatique, un vrai plasmacytome. L'autoagglutination, enfin, présentait tous les caractères habituels avec tous les liquides de dilution. Elle disparaissait par chauffage à 40°.

L'épreuve de Donath Landsteiner a été négative à plusieurs reprises. Le malade est actuellement très amélioré par une cure de thyroïdine, mais conserve encore de l'éosinophilie et de l'autoagglutination.

VIII. — Divers et Héréditaires.

Pour terminer nos observations, nous allons voir trois cas, l'un où l'autoagglutination est survenue au cours d'un banal prurit sénile ; les deux autres, où elle s'est manifestée de façon héréditaire.

OBSERVATION XVI (E. RIST)

Il s'agit d'une femme de 60 ans qui vient me consulter à l'Hôpital Saint-Antoine, en 1909, parce qu'elle souffrait d'un de ces prurits cutanés généralisés connu sous le nom de prurit sénile et qui ont pour caractère habituel de laisser la peau intacte et d'être incurable. C'était d'ailleurs le seul trouble morbide qu'elle présentait. Au cours de l'examen systématique que j'entrepris de cette femme, je fus amené à faire une prise de sang, pour une numération globulaire ; et, aussitôt le mélange commencé dans la pipette avec du liquide Marcano, je vis la masse sanguine se fragmenter en grumeaux visibles à l'œil nu. Le microscope faisait voir dans le mélange, disposé dans l'hématimètre de Malassez, de larges espaces vides et des hématies groupés en des amas indissociables qui rendaient tout examen impossible. Une solution isotonique de chlorure de sodium fut substitué au liquide de Malassez, le résultat fut identique ; la dilution du sang dans le propre sérum du malade n'empêcha nullement l'autoagglutination des hématies. La dilution dans des sérums humains, provenant d'autres individus, ne l'empêcha pas non plus.

L'aspect des hématies examinées au microscope, en chambre humide, était très singulier. Elles n'avaient

guère de tendance à se mettre en pile, mais s'agglutinaient entre elles par leurs bords, qui paraissaient se confondre comme les « yeux » de graisse liquide à la surface d'un bouillon gras. Il se formait ainsi de vastes flaques visqueuses; on voyait fort peu d'hématies isolées. Les globules rouges agglutinés ne présentaient aucune tendance à la rétraction, leurs amas se déformaient, mais ne se dissociaient pas.

A diverses reprises je recueillis, par ponction veineuse, plusieurs centimètres cubes de sang de cette malade. La coagulation n'était pas retardée, elle s'accompagnait de sédimentation des hématies. Cette sédimentation se faisait avec une grande rapidité, dans le sang défibriné, par agitation avec des perles de verre. Au bout de quelques instants, les hématies s'épalaient sur le fond du flacon d'Erlenmeyer en une masse homogène et visqueuse, se différenciant nettement d'avec le sérum jaune d'or surnageant. Je ne puis mieux comparer la consistance de ce sédiment qu'à celle des grosses flaques d'huile d'aniline qui se rassemblent au fond des flacons d'eau anilinisée. A l'étuve à 37°, l'aspect restant le même, le sédiment d'hématies, plusieurs fois lavé à l'eau salée physiologique, restait agglutiné.

Le sérum de cette malade n'agglutinait pas les hématies humaines provenant d'autres individus. Il est vrai que je n'ai fait que peu d'expériences de cet ordre et, qu'à cette époque, la question des groupes sanguins n'avait pas encore été soulevée.

J'ai perdu de vue cette malade après l'avoir observée pendant plusieurs semaines et lui avoir fait un grand nombre de prises de sang, qui firent toutes constater le même étrange phénomène. Le nombre et la répartition des globules n'avait rien que de normal et je n'ai pu découvrir, chez cette femme, dont le passé était banal, aucune affection organique quelconque. Il n'y avait de

pathologique chez elle que le prurit cutané et l'auto-agglutination des hématies.

OBSERVATION XVII (DEBENEDETTI)

Il s'agit de la sœur du malade que nous avons étudié dans l'observation IV : une jeune fille de 26 ans, d'aspect délicat, qui n'a jamais présenté d'ictère. A l'examen on trouve : la rate à peine palpable, l'épreuve de la résistance globulaire permet de noter que l'hémolyse débute à 5,8 ‰ et se termine à 2,4 ‰ de chlorure de sodium.

L'autoagglutination, dans les pipettes, présente tous ces caractères habituels, et les hématies restent complètement séparées, si le liquide de dilution est chauffé.

Debenedetti croyait que c'était le premier cas d'autoagglutination héréditaire signalé, mais, en 1909, Clough et Richter avaient déjà rapporté ce phénomène, sans toutefois y attacher une grosse importance, chez la fille de la malade relatée ici dans l'observation numéro 9.

Afin de ne point trop allonger ce chapitre des observations, nous n'en avons pas signalé certaines qui sont pourtant très caractéristiques, mais qui n'apportent rien de nouveau. Nous mentionnerons cependant celle de Kliger, au sujet d'une femme de 34 ans, atteinte d'insuffisance mitrale, enceinte de cinq mois et ayant une anémie à 2.500.000 globules rouges ; celle de Cohen et Jones, dont le malade était atteint d'anémie pernicieuse ; celle d'Alexander et Thompson, qui se rapportait à un cas de leucémie myéloïde atypique avec des accès d'hémoglobinurie paroxystique ; enfin, celle de Friedmann, sur un cas d'agranulocytose.

CHAPITRE II

RELATION DE L'AUTOAGGLUTINATION AVEC LES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU SERUM

Nous avons essayé de réunir dans ce chapitre, les données physico-chimiques que nous avons pu recueillir dans nos observations ; c'est-à-dire : la composition chimique du sérum, la formule sanguine et les variations de résistance globulaire des sérums autoagglutinants.

Nous avons rassemblé ci-dessous les différents dosages chimiques que nous avons trouvés dans les diverses observations, nous croyons utile de rappeler d'abord la composition du sérum sanguin normal. D'après Patein et Roux, nous avons :

Sérine : 45 gr. par litre.

Globuline : 31 gr. par litre.

Lécithine : 1 à 1,5 gr. par litre.

Cholestérol : 1,2 à 1,8 gr. par litre.

Sels minéraux : 8,4 gr. par litre.

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 1,4.$$

Nous allons donner, en premier lieu, les résultats de l'analyse des sérums des malades des observations III et XII, au début et à la fin de leur maladie :

OBSERVATION III

DÉBUT	FIN
Sérine : 23 gr.	27 gr. par litre.
Globuline : 67 gr. 5.	67,6 gr. par litre.
Sérine	
= 0,34.	0,40.
Globuline	
Cholestérol : 1,22.	1,18 gr. par litre.
Urée : 0,29.	0,35 gr. par litre.

OBSERVATION XII

Cholestérine : 1 gr. 31 ‰.
 Tension superficielle : 7 mgr. 3.
 Tension superficielle de l'eau : 7 mgr. 5.
 Globulines du sérum : 92 gr. 37 ‰.
 Sérine : 40 gr. 25 ‰.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 0,43.$$

Nous citerons ensuite les trois analyses faites au début et au milieu et à la fin de l'observation XI :

A) Analyse faite au début :

Sérine : 35 gr. par litre.
 Globulines : 35 gr. par litre.

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 1.$$

Cholestérine : 1,52 gr. par litre.
 Réserve alcaline^e : 62 volumes de CO₂.

B) *Analyse faite au milieu :*

Sérine : 18 gr. par litre.

Globuline : 36 gr. par litre.

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 0,5.$$

C) *Analyse faite à la fin :*

Sérine : 36 gr. par litre.

Globuline : 36 gr. par litre.

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 1.$$

Nous citerons enfin pour terminer les résultats de l'analyse de l'observation XIV :

Sérine : 56 gr. par litre.

Globuline : 25 gr. par litre.

Urée : 0,49 gr. par litre.

Cholestérol : 1,44 gr. par litre.

$$\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}} = 2.$$

Nous voyons que, dans tous ces résultats, l'équilibre des protéines est fortement modifié : dans les

trois premiers cas, le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ est abaissé,

dans le quatrième, il est au contraire augmenté. Les quantités de cholestérol restent au contraire toujours dans les proportions normales.

Nous allons voir maintenant si le phénomène que nous étudions est en rapport avec une modification

constante de la formule sanguine. Pour cela, nous rappellerons d'abord le type normal :

Globules rouges 5.000.000 par mm³ .
Globules blancs 7.000 environ par mm³

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	70 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Polynucléaires basophiles	0,5 %
Lymphocytes et moyens mononucléaires ..	24,5 %
Grands mononucléaires	2 %
Formes de transition	1 %

Nous ne rapporterons pas ici toutes les numérations qui ont été citées au cours des observations ci-dessus, le lecteur pourra se reporter aux pages 15, 19, 23, 24, 26, 30, 37, 40, 41, 51, 52, 53, 56 et 68.

De l'ensemble de ces résultats, se dégage l'impression que l'autohémagglutination apparaît surtout chez des sujets anémiés et présentant de la mononucléose ou de la lymphocytose ; toutefois, on ne saurait tirer de conclusions nettes de cette constatation, car ces phénomènes peuvent être, et sont même probablement dus à l'affection dont souffre ces individus, plutôt qu'au phénomène lui-même de l'autoagglutination.

Pour terminer ce chapitre, nous allons voir si nous pouvons relier ce trouble sanguin à une modification de la résistance des hématies.

Nous savons que l'hémolyse des hématies normales commence à une concentration de 4,5 ‰ de chlorure de sodium et est totale pour une concentration de 3 ‰. Au cours des observations que nous avons rap-

portées, de nombreuses études de la résistance globulaire ont été faites, notamment aux pages 19, 25, 26, 30, 51, 67 et 74.

On peut déduire, que dans tous les cas que nous avons examinés, la résistance est nettement diminuée, Il ne nous apparaît pas néanmoins que ce phénomène puisse être considéré comme la cause de l'autoagglutination des hématies.

Nous nous permettons de faire remarquer ici que, dans tous les cas où le dosage a été pratiqué, la quantité d'urée du sérum s'est révélée toujours normale, ainsi que celle du cholestérol.

CHAPITRE III

CONDITIONS D'APPARITIONS DU PHENOMENE D'AUTOAGGLUTINATION

Nous allons essayer de dégager, dans ce chapitre, les causes qui peuvent amener l'autoagglutination.

Nous allons citer, au début, les différentes expériences faites sur des animaux de laboratoire dans le but de produire ce phénomène.

En premier lieu, il sied de décrire celle de L. Nattan-Larrier. Celui-ci a injecté à 76 rats blancs, tantôt six gouttes de sang très virulent de spirillose, tantôt une très faible quantité de sérum. Il a toujours obtenu des résultats positifs ; l'agglutination apparaissait, dans la majorité des cas, avant l'infection ; assez souvent en même temps que les spirilles dans le sang et très rarement après ceux-ci. L'agglutination était le plus souvent très forte, son intensité était d'ailleurs en rapport avec le nombre des spirilles dans le sang et suivait le cours de la spirillose ; se reproduisant, en cas de rechute, mais avec moins d'intensité que la première fois. Sept femelles pleines furent inoculées et furent sacrifiées, au moment où leur sang présentait une agglutination très forte. En aucun cas, le sang de leurs petits ne présentait de traces d'autoagglutination.

Rous et Robertson ayant démontré que l'on pouvait produire une autoagglutination chez le lapin, en retirant de petites quantités de sang, H. Cohen et R. Jones ont pensé que l'on pourrait peut-être la trouver chez des gens subissant fréquemment de petites saignées. Ils ont fait des essais sur des donneurs de sang. Leurs analyses pratiquées sur cinq individus sont toutes restées négatives.

La fréquence de l'autoagglutination dans les anémies et le fait que, dans presque tous les cas où elle apparaît, on peut mettre en évidence une destruction et une résorption des globules rouges du sang, soit par un simple phénomène d'hémolyse comme dans les ictères, soit après leur désagrégation par un agent pathogène, comme dans le paludisme, soit même une simple résorption d'exsudats contenant des globules rouges, comme dans les pneumonies (il convient de noter, que dans cette maladie, l'autoagglutination ne s'est manifestée qu'à partir de la défervescence) permet de supposer qu'elle est due à l'inoculation de l'organisme par ses propres globules. Mais cela semble contredit par la rareté de l'autoagglutination dans ces maladies et par le fait que l'on ne donne pas cette propriété au sang d'un animal en lui injectant ses propres globules. On a supposé également qu'elle était due à une réponse directe de l'organisme à une excitation d'un agent pathologique, en se basant sur sa fréquence dans la trypanosomiase et dans le paludisme. Nurestein et Breinl pensent qu'elle est due, dans la trypanosomiase, à l'acidification du sang.

On pourrait aussi la considérer comme une partie de la résistance du corps humain à l'affection. Mais elle n'est pas active à la température du corps, son rôle devrait donc se borner à des actions de surface. Aurait-elle pour rôle d'empêcher, dans ces cas d'anémie, l'écoulement du sang par les petites blessures ? Cela nous paraît bien douteux.

Nous mentionnerons seulement les hypothèses de Latte qui, d'ailleurs, croyait que l'autoagglutination n'était qu'un empilement exagéré. Il prétendait que ces phénomènes étaient accrus par l'addition de cholestérine et supprimés par l'addition de lécithine. Mais il convient de remarquer que l'autoagglutination se produit encore à des dilutions de $1/300$ et même parfois à $1/3.000$ alors que dans cette hypothèse, il ne devrait pas subsister au-delà du $1/2$, ou au maximum de $1/4$.

CHAPITRE IV

PROPRIETES DES AUTOAGGLUTININES

Nous allons, dans ce chapitre, d'abord établir une distinction entre les autoagglutinines et les substances qui produisent l'empilement des hématies, étudier leurs propriétés, puis donner une méthode d'isolement de celles-ci.

Nous savons que les caractéristiques d'une vraie agglutinine sont les suivantes :

1° La spécificité.

2° La propriété d'être exclusivement absorbée par les globules rouges et de pouvoir en être secondairement séparée (chauffage dans le sérum physiologique à 55°, épreuve de Landsteiner).

Nous allons donc voir si les autoagglutinines ont ce caractère, ou si elles sont uniquement l'expression d'un phénomène physique ou chimique banal, comme un simple empilement.

L'aspect morphologique de l'empilement est suffisamment connu pour que nous ne trouvions pas indispensable de le décrire, seule son exagération pourra donner lieu à des difficultés d'interprétation. Nous savons que ce n'est pas un processus spécifique, qu'il n'est pas en rapport avec des substances isolables,

comme l'ont montré De Castillo, Sturli, Biffi et Capogrossi, et qu'il dépend de conditions physiques particulières que Heidenbain interprète comme des variations de tension superficielle des globules et du plasma. Les travaux plus récents de Mangin et Henri sur la sédimentation des hématies, ont tendance à expliquer l'empilement par la diminution de la charge électronégative des hématies, diminution attribuée aux globulines du plasma. Fahraeus et Linzenmeier ont reproduit le phénomène de la formation des rouleaux en substituant, au plasma, des substances qui ont pour effet de décharger les hématies, comme le platine, l'agar-agar ; le caséinate et le nucléinate de soude.

H. Kurten, Brinkmann, Wastl et Lattes attribuent le rôle principal aux lipoides. Ils ont démontré que l'addition de lécithine au sérum empêche l'empilement des hématies, mais que la cholestérine leur rend cette propriété. Lattes propose, comme moyen de distinguer un empilement d'une agglutination, l'addition de lécithine au sérum. Or, la lécithine supprime très souvent ce phénomène, mais il convient de rappeler que les substances qui provoquent l'empilement ont, dans le sérum, une très faible concentration puisqu'une dilution de celui-ci au tiers ou au quart suffit, en général, pour les neutraliser, alors que l'autoagglutination se produit toujours à des dilutions beaucoup plus grandes. Il convient également de noter que les autoagglutinines peuvent être absorbées et séparées des globules rouges, alors que les substances provoquant l'empilement n'ont jamais pu être absorbées. Par contre, le manque de spécificité de l'empilement

et de l'autoagglutination est une règle sans exception. Enfin, le maintien, pendant longtemps, des sérums autoagglutinés à la température ordinaire, ne suffit pas pour supprimer l'autoagglutination.

Au cours de nos observations, nous avons vu que l'autoagglutination est presque toujours reversible par chauffage et Debenedetti affirme que, même là où elle ne l'est pas d'emblée, on peut toujours la produire à une certaine dilution du sérum. Il apparaît également que les auto comme les hétéroagglutinines sont actives à une température d'autant plus élevée, que leur titre est plus fort dans le sérum. On peut donc considérer que les agglutinines d'immunité sont semblables aux autoagglutinines avec, en plus de la spécificité.

Minot et Hirzfeld sont arrivés à conclure que, dans tous les sérums, il existe une autoagglutinine qui est absorbée et agit seulement à basse température. Minot les dénomme « panhemoagglutinines ». Dans quelques circonstances seulement, elles subiraient une grosse augmentation et pourraient alors être mises en évidence même à des températures supérieures à la température ordinaire. Il soutient que les panhemoagglutinines doivent leur origine à un facteur immunisant très actif et il fonde son affirmation sur le fait que les sérums autoagglutinants sont pourvus, en même temps, d'une quantité d'isoagglutinines extrêmement élevée.

*
**

Nous allons maintenant exposer des méthodes qui ont permis la localisation et l'isolement, au moins partiel, des autoagglutinines.

Nous nous appuyerons, pour cette démonstration, sur différents travaux, en particulier sur celui de Clough et Richter.

Ceux-ci ont pris, à leurs malades, une petite quantité de sang citraté et, en le maintenant à 37°, en ont isolé les globules. Ces globules, placés dans une solution saline, ne s'agglutinaient pas par refroidissement. Par contre, l'addition d'une petite quantité du sérum du patient produisait ce phénomène. Ils ont alors recherché l'action de ce sérum sur les globules rouges d'individus des groupes 2 et 3 et du sérum de ces individus sur le sang de leur patient. Ils ont eu les résultats ci-dessous :

1° Sérum du groupe 2 + globules rouges du patient = agglutination en une heure, agglutination non augmentée par refroidissement, ni supprimée à 37°.

2° Sérum du groupe 3 + globules rouges du patient = pas d'agglutination, ni à la température de la chambre, ni par refroidissement.

3° Sérum du patient + globules rouges du groupe 2 = même résultat qu'au numéro 1.

4° Sérum du patient + globules rouges du groupe 3 = légère agglutination, au bout d'une heure, à la température de la salle, qui s'accroît par refroidissement et disparaît complètement par chauffage à 37°.

5° Sérum du patient + globules rouges du groupe 4 = mêmes résultats qu'au numéro 4.

Ils en ont déduit que le patient appartenait au groupe 3 et que les agglutinines étaient situées dans le sérum. Celui-ci a deux types d'agglutination : l'iso-agglutination habituelle vis-à-vis des globules rouges

d'individus des groupes 1 et 2 et une agglutination seulement à basse température pour les globules rouges du patient et pour ceux de son groupe.

Des dilutions progressives du sérum ont permis d'estimer à 1/500^e la dernière solution active du sérum, aussi bien pour ses propres globules rouges que pour ceux d'individus de son groupe. La température maxima d'action paraît être de 22°. Par contre, il faut chauffer une heure, à 34°, les globules rouges agglutinés pour faire cesser ce phénomène. Le chauffage du sérum, une demi-heure à 65°, détruit ses autoagglutinines. Le traitement du sérum par le chloroforme ne modifie pas les agglutinines.

En précipitant les euglobulines par addition de 36 % d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque, et après avoir enlevé ce sel par dialyse, les solutions d'euglobuline obtenues produisaient l'agglutination au froid, comme le sérum primitif. Le sérum restant dialysé, pour enlever le sulfate d'ammoniaque, n'agglutine plus ses propres globules rouges.

Le principe de l'isolement des autoagglutinines est basé sur l'expérience suivante : Si, à 0,5 cc. de sérum, on ajoute 2,5 cc. de suspension à 1 % de ses propres globules rouges et qu'on laisse refroidir une demi-heure, l'autoagglutination se produit. Si on chauffe alors le mélange à 35° jusqu'à disparition de ce phénomène et qu'on centrifuge alors les globules rouges, qu'on les lave deux fois avec du sérum physiologique chaud et qu'on les mette en suspension dans ce dernier, on constate :

1° Que le refroidissement de cette suspension ne

produit pas d'agglutination et, qu'en conséquence, les autoagglutinines n'ont pas été ou ne sont pas restées fixées sur les globules rouges.

2° Que les eaux de lavage ne contiennent aucune autoagglutinine.

3° Que le sérum a conservé toutes ses autoagglutinines.

Si, par contre, après avoir opéré comme ci-dessus, on centrifuge à froid, qu'on lave les globules rouges dans du sérum physiologique froid, à deux reprises, et, qu'enfin, on les mette en suspension dans du sérum physiologique chaud, on constate :

1° Que l'agglutination réapparaît par simple refroidissement.

2° Que les eaux de lavage ne contiennent pas d'agglutinines.

3° Que le sérum primitif ne contient plus d'autoagglutinines, mais a conservé ses isoagglutinines.

4° Si, après avoir chauffé à 37°, l'émulsion de globules rouges, on centrifuge celle-ci à cette température, le liquide surnageant n'agglutine pas les globules rouges d'individus des groupes 2 et 1, ni ceux d'animaux, à 37°. Il ne contient donc ni iso, ni hétéroagglutinine, mais l'agglutination de ces globules est possible à basse température.

Pour obtenir des autoagglutinines en solution, Clough et Richter ont employé une méthode calquée sur les données ci-dessus. Mais, comme ils trouvaient, dans la solution finale, de l'hémoglobine libérée par les globules rouges par trop brutalisés par ces manœuvres successives, ils ont essayé de remplacer ceux-

ci, d'abord, par des globules fixés dans une solution à 1/2 % de formol : mais l'hémolyse se produisait également. Après divers essais, ils ont constaté que les meilleurs résultats étaient obtenus en employant un stroma préparé par laquage des globules rouges avec l'eau distillée et en lavant ce produit à plusieurs reprises. Celui-ci absorbe les autoagglutinines au froid, les libère par chauffage exactement comme des globules rouges frais.

A 0,25 cc. de stroma lavé, on ajoute 0,25 cc. de sérum du malade et on maintient, à la glace, une heure, on centrifuge et on opère comme ci-dessus avec les globules rouges normaux. On obtient ainsi une solution d'autoagglutinine moins active que le sérum primitif, mais contenant plus de deux mille fois moins de protéines que celui-ci.

La concentration des autoagglutinines dans un sérum est généralement plus forte que celle des iso et des hétéroagglutinines, comme le montre le tableau figurant à la page suivante, pris dans la communication de Clough et Richter :

En opérant, pendant une heure, une digestion à 37° du sérum du patient avec les hématies des animaux, afin de retirer les hétéroagglutinines, en centrifugeant et en ajoutant alors de nouvelles hématies, on n'obtient pas l'agglutination à 37°. Ce qui montre l'absorption complète des hétéroagglutinines, mais, par refroidissement, on obtient une agglutination qui disparaît par chauffage.

Le sérum privé de ses hétéroagglutinines, pour le lapin, conserve encore ses hétéroagglutinines pour le

mouton et le cobaye, non modifiées et ses isoagglutinines pour les hématies humaines du groupe 2, en plus de ses autoagglutinines.

On peut essayer d'absorber les autoagglutinines de ce sérum, privé de ses hétéroagglutinines, pour les globules rouges du lapin, en y ajoutant 0,3 cc. d'émulsion de ceux-ci et en maintenant le tout à 0°. Il a fallu trois digestions successives, comme ci-dessus, pour que l'absorption des autoagglutinines soit entière. Alors, la recherche de l'autoagglutination vis-à-vis des hématies du groupe 4 se montre négative.

Dilution de sérum du patient	+ Hématies de mouton	Dilution totale	37° une heure	Refroidie une heure
1 cc. à 1/10	+ 1 cc.	1/20	+++	++++
1 cc. à 1/20	+ 1 cc.	1/40	0	++++
1 cc. à 1/40	+ 1 cc.	1/80	0	±
1 cc. à 1/80	+ 1 cc.	1/160	0	0
	Hématies de cobaye			
1 cc. à 1/10	+ 1 cc.	1/20	0	++++
1 cc. à 1/20	+ 1 cc.	1/40	0	+++
1 cc. à 1/40	+ 1 cc.	1/80	0	+
1 cc. à 1/80	+ 1 cc.	1/160	0	0
	Hématies de lapin			
1 cc. à 1/10	+ 1 cc.	1/20	++++	++++
1 cc. à 1/20	+ 1 cc.	1/40	+++	++++
1 cc. à 1/40	+ 1 cc.	1/80	++	++++
1 cc. à 1/80	+ 1 cc.	1/160	+	+++



On peut en conclure que les autoagglutinines, contrairement aux iso et hétéroagglutinines, ne sont pas spécifiques, mais sont actives sur les globules de tous les animaux. Si celles-ci, ainsi que l'ont dit Clough et Richter, n'agissent pas sur les cellules épithéliales de l'urine, Debenedetti leur a trouvé une action curieuse sur les spermatozoïdes, qui mérite d'être rapportée.

En prélevant, à l'aide d'une anse, des spermatozoïdes vivants, que l'on met en suspension dans un sérum autoagglutinant et en observant ensuite, on constate, tout d'abord, que tout en restant très mobiles, ils se groupent par deux en s'affrontant par leurs têtes ; ils se placent soit en position parallèle, soit de front, soit en formant un angle plus ou moins ouvert, tout en conservant leur mobilité devant l'objectif. Peu à peu, ces groupes deviennent plus nombreux, de nouveaux éléments s'y ajoutent en se fixant toujours par la tête ; à un moment donné, tous les points d'attache sont occupés, on voit alors une sorte de rosace, les queues des spermatozoïdes continuant à s'agiter. Si on réchauffe la préparation à 37°, les spermatozoïdes s'agitent plus violemment et se détachent ; par un refroidissement, on obtient à nouveau le même phénomène qui peut être renouvelé tant que les spermatozoïdes sont vivants. Ce processus n'est pas influencé par les lipoides, il se produit avec les spermatozoïdes de n'importe quel individu, pourvu qu'ils soient vivants ; de plus, s'ils meurent lorsqu'ils sont agglutinés, la chaleur n'est plus capable de les séparer.

CONCLUSIONS

I. — L'autoagglutination ne se produit que dans un certain nombre de maladies :

Ictère hémolytique acquis.

Diverses anémies.

Maladies parasitaires : Trypanosomiase,

Paludisme,

Kala azar,

Fièvre à *Rickettsia*.

Affections pulmonaires : Pneumonies,

Broncho-pneumonies.

Maladie de Reynaud.

Syphilis.

Troubles endocriniens.

II. — L'action des autoagglutinines ne se produit qu'à basse température et est beaucoup plus intense que celle des iso et des hétéroagglutinines.

III. — Les autoagglutinines semblent faire partie du système de défense de l'organisme et sont peut-être des anticorps contre les propres globules de l'organisme.

IV. — Les autoagglutinines peuvent être isolées par une méthode semblable à celle employée pour les

agglutinines. Comme ces dernières, elles accompagnent les euglobulines du sérum, elles ne sont pas dialysables et se conservent longtemps dans le sérum (plusieurs mois). Elles agissent sur tous les globules rouges humains ou animaux, frais ou vieux, même laqués. Elles peuvent être facilement séparées des iso et des hétéroagglutinines. Elles sont détruites par chauffage au-dessus de 65° ; elles résistent aux températures inférieures. Leur action n'est pas ou est peu modifiée par les lipoides.

V. — Les autoagglutinines sont entièrement différentes des substances favorisant la formation de rouleaux.

VI. — L'hérédité semble jouer un rôle mal défini dans la formation des autoagglutinines.

Vu :

LE DOYEN :
JEAN LEPINE.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
ROCHAIX.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 1^{er} Mai 1939.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- ALEXANDER et THOMPSON. — *Jour. of Americ. Med. Assoc.*, 28 novembre 1925, t. LXXXV, p. 1707.
- ASCOLI. — Isoagglutinine et isolysine. *Clinica Medica*, 1901, N° 1.
- AUBERTIN, FOULON et BRETEY. — Sur la grande autoagglutination des hématies rendant impossible toute numération globulaire. *Presse Méd.*, 30 mars 1929, p. 417.
- BENHAMOU et NOUCHI. — Grande autoagglutination des hématies précédée et suivie d'autoagglutination des plaquettes. *Pres. Méd.*, 7 janvier 1933.
- BONNARD. — La grande autoagglutination des hématies. *Le Sang*, N° 8.
- BRULE. — *Thèse*, Paris, 1909.
- BRULE, HILLEMAND et BONNARD. — Un nouveau cas de grande autoagglutination des hématies. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 mars 1933, p. 429.
- CHALLIER. — *Thèse*, Lyon, 1909.
- CHRISTY. — *Brit. Med. Journ.*, 26 novembre 1904, p. 1456.
- CLAVEAU. — *Revista Med. del Uruguay*, Montevideo, 2 juillet 1924, p. 108.
- CLOUGH et RICHTER. — *Bull. of John Hopkins. Hosp.*, 1918, t. XXIX, p. 86.
- COHEN et JONES. — *The Lancet*, 25 octobre 1924, p. 853.
- DEBENEDETTI. — La grande autoagglutination des hématies. *Press. Méd.*, 28 décembre 1929, p. 1688.
- DEBREIL (J.). — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 mai 1932, p. 760.

- DECASTELLO (A. V.) and STURLI (A.). — Ueber die isoagglutinine in serum gesunder und kranker. *Menschen-Munch. Med. Wochensch.*, 1902, XLIX, 1090-1095.
- DONATH (J.) and LANDSTEINER. — *Munch. Med. Wochensch.*, 1904, LI, pp. 1590-1598.
- DUBOIS (Alb.). — Notes sur l'autoagglutination des hématies dans la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1912, pp. 686-690.
- DUDGEON (L. S.). — *Proc. Roy. Soc. B.*, 1909, LXXXI, p. 207.
- DUDGEON (L.) et WILSON. — On the presence of haemagglutinines haemopsonines and haemolysine in the blood obtained from infection and non infection diseases in man. *Quart. Jour. of Med.*, avril 1910, pp. 283-296.
- DUTTON (J. E.) and TODD (J. L.). — *Memoir of the Liverpool School of tropical med.*, 1905, N° 16, p. 99.
- FISHBEIN (M.). — Isoagglutination in man and Lower animals. *Jour. infect. dis.*, 1913, XII, 133-139.
- FRIEDMANN. — *Deutsche med. Wochensch.*, 23 décembre 1937.
- HAYEM. — Du sang et de ses altérations anatomiques. Masson, édit., 1889, pp. 342-343.
- HEKTOEN (L.). — Isoagglutination of humain corpuscles. *I infect. dis.*, 1907, IV, 297-303.
- Phagocytosis of red corpuscles. *I infect. dis.*, 1096, III, 721-730.
- KANTHACK (A.A.), DURHAM (H.E.) et BLANDFORD (W.F.H.). — *Proc. Royal soc. B.*, 1898, LX, IV, p. 100.
- KLEIN. — *Wiener meelizen Wochensch.*, 1890, N° 36 à 40.
- *Wiener Klin. Wochensch.*, 1902, 415-418.
- KLIGLER. — *Journ. of American Med Assoc.*, 22 avril 1922, t. LXXVII, p. 1195.

- LANDSTEINER KAND JAGIE (N.). — Ueber die verbindungen und die Entstehung von imminkorpen. *Munch. Med. Wahnschr*, 1903, L, 764-768.
- LANDSTEINER (K.). — Ueber bezichungen zwihin dem Blutserum und den Korpezellen. *Munch Mem. Wehnsch*, 1903, L, 1812-1814.
- LANDSTEINER et VAUCEL. — La formogelification dans la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 13 juillet 1927, pp. 601-602.
- LEGOFF. — Sur la forme d'autoagglutination du sang dans certaines maladies périphériques. *Presse Méd.*, 19 avril 1933, p. 628.
- MARTIN et DANE. — *Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1909, p. 509.
- MARTIN, LEBCEUF et ROUBAUD. — Rapport de la mission d'étude de la maladie du sommeil au Congo Français, 1906-1908, p. 281 (Masson, édit.).
- MEYER (E.) and EMMERICH (E.). — Ueber paroxymale hamoglobininurie. *Deutsches Arch. f. Klin. Méd.*, 1909, XCVI, 287-327.
- MICHON (P.). — Les groupes sanguins. Les transfusions sanguines. Masson, édit., 1930.
- MICHON, GRANDPIERRE et VERAINE. — Auto et isohemoagglutination totale. *Soc. des Hôp. de Paris*, 1938, p. 15.
- MINO. — *Policlinico Med.*, novembre 1923 et février 1924.
- MINOT. — *Boston Med. and S. Journal*, 1916, t. LXXIV, pp. 667-674.
- MOSS (W. L.). — *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1917, LXVIII, 1905-1906.
- NATTAN-LARIER. — L'autoagglutination des hématies dans les spirilloles expérimentales. *Soc. Path. Exot.*, 1910, p. 425.
- NIERENSTEIN. — *Ann. Trop. Med. and Parasit.*, 1908, II, 227.

- OTTENBERG (R.) and THALHIMER (W.). — Studies on experimental transfusion. *J. Med. Research*, 1915, XXXIII, 213-229.
- PAGNIEZ (Philippe). — Actions exercées sur les globules rouges par quelques liquides normaux et pathologiques de l'organisme. *Thèse*, Paris, 1902.
- REITMAN. — *Wiener Klin. Wochensch.*, 1890, N^{os} 20, 21 et 22.
- RIST. — Remarques sur la grande autoagglutination des hématies. *Presse Méd.*, 5 juin 1939, p. 737.
- ROUS et ROBERTSON. — *Journ. Exp. Méd.*, XXVII, p. 563.
- RUBINO. — *Gazetta Degli Ospidalli*, 1909, t. XXX, N^o 58.
- SELLARDS (A. W.). — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1908, XIX, 271-274.
- SEZARY (M.), KIPFER et GHARIB. — Livedo annularis et crises de cyanoses cutanées « a frigore » chez un sujet atteint de maladie hémolytique avec grande autoagglutination des hématies. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 2 décembre 1938.
- SHATTOCK. — *Journ. of Path. and Bact.*, t. VI, 1903, p. 303.
- TOOD (J. L.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1910, p. 438.
- WIDAL, ABRAMI. — Types divers d'ictères hémolytiques. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8 novembre 1907.
- WIDAL, ABRAMI et BRULE. — Autoagglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis. *C. R. Société de Biol.*, 11 avril 1908.
- Les ictères d'origine hémolytique. *Arch des Maladies du Cœur*, 1908.
- WIDAL et JOLTRAIN. — Ictère hémolytique développé au cours d'une anémie post-hémorragique. *Soc. Méd. des Hôp.*, 6 novembre 1908.
- YORKE. — *Ann. of Tropical Med.*, 1911, t. IV, N^o 4.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
Historique	11
Etude clinique :	
<i>a)</i> Ictères hémolytiques acquis	13
<i>b)</i> Cirrhose	21
<i>c)</i> Anémie	28
<i>d)</i> Affections pulmonaires	32
<i>e)</i> Affections parasitaires	38
<i>f)</i> Troubles de la circulation.....	62
<i>g)</i> Troubles endocriniens	70
<i>h)</i> Divers et héréditaires	72
Relation de l'autoagglutination avec les propriétés physico-chimiques du sérum	75
Conditions d'apparition du phénomène d'autoagglu- tination	81
Propriétés des autoagglutinines	85
Conclusions	95
Bibliographie	97



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °° °°

°° **42, QUAI GAILLETON, 42** °°

°° °° °° °° **LYON** °° °° °° °°



